

М.Б. Жилова\*, М.М. Бутарева

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

# УФ-излучение как фактор риска немеланомного рака кожи. Генетические детерминанты онкогенеза

В обзоре представлены современные данные о роли ультрафиолетового излучения (УФ) в патогенезе немеланомного рака кожи, в частности изучена проблема развития плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи в популяции и при многокурсовом применении методов фототерапии (ПУВА, УФВ, УФВ-311) у больных псориазом. Рассматриваются механизмы УФ-индуцированного повреждения клетки разными спектральными диапазонами (УФА, УФВ), такие как формирование фотопродуктов, повреждение геномной ДНК и других клеточных структур, нарушение регуляции сигнальных путей, развитие хронического воспаления, вторичной иммуносупрессии. Обобщены результаты крупных эпидемиологических исследований, где обсуждается роль полиморфизмов гена гомологичной репарации ДНК XRCC3, гена теломеразы TERT-CLPTM1, гена цитокина IL10, гена MTHFR, кодирующего синтез фолатов, а также генов, участвующих в пигментообразовании (MC1R, EXOC2, UBAC), в модуляции риска канцерогенного действия ультрафиолетового излучения. По мнению авторов, значительный интерес представляют данные о роли полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) как возможных предикторов риска развития немеланомного рака кожи. Рассматриваются дальнейшие перспективы научных исследований по изучению совокупной роли генома и факторов внешней среды в оценке риска немеланомного рака кожи.

**Ключевые слова:** УФ-излучение, фототерапия, канцерогенез, немеланомный рак кожи, полиморфизмы генов, полиморфизмы гена рецептора витамина D.

(Для цитирования: Жилова М.Б., Бутарева М.М. УФ-излучение как фактор риска немеланомного рака кожи. Генетические детерминанты онкогенеза. Вестник РАМН. 2018;73(5):306–313. doi: 10.15690/vramn941)

306

## Введение

Ультрафиолетовое (УФ) излучение является физическим фактором, широко используемым в лечении хронических заболеваний кожи. Ведущее место занимают методы, основанные на использовании искусственных источников УФ-излучения средневолнового (280–320 нм) и длинноволнового (320–400 нм) диапазона. К ним относятся длинноволновое ультрафиолетовое излучение спектра А с применением фотосенсибилизатора (ПУВА-терапия), средневолновая широкополосная фототерапия (УФВ-терапия), узкополосная средневолновая фототерапия с длиной волны 311 нм (УФВ-311 терапия).

Методы фототерапии активно применяются для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Учитывая хронический рецидивирующий характер течения заболевания, большим псориазом зачастую проводятся курсы фототерапии регулярно в течение многих лет. Следует отметить, что больные псориазом широко используют гелиотерапию, подвергаясь интенсивной солнечной инсоляции с разной периодичностью.

С накоплением опыта применения методов фототерапии у больных псориазом в мире широко стала обсуждаться проблема риска развития злокачественных новообразований кожи при проведении длительно-многокурсового лечения [1]. По результатам целого ряда научных исследований, метод ПУВА-терапии

М.В. Zhilova\*, М.М. Butareva

State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## UV-radiation as a Risk Factor for Non-melanoma Skin Cancer. Genetic Determinants of Carcinogenesis

The review presents modern data on the role of ultraviolet (UV) radiation in the pathogenesis of non-melanoma skin cancer (NMSC), the problem of THE risk of developing NMSC, in particular, squamous cell and basal cell skin cancer both in the population and in long-term repeated irradiation of phototherapy (PUVA therapy, UVB therapy, UVB-311 therapy) in patients with psoriasis. The paper considers the mechanisms of UV-induced cell damage by different spectral ranges (UVA, UVB) including the formation of photoproducts, damage to genomic DNA and other cellular structures, violation of the regulation of signaling pathways, the development of chronic inflammation, secondary immunosuppression. The review summarizes the results of large epidemiological studies discussing the role of gene polymorphisms in the homologous DNA repair XRCC3, gene telomerase TERT-CLPTM1, cytokine IL10 gene, MTHFR gene, encoding the folate synthesis, genes involved in pigmentovianie MC1R, EXOC2, UBAC2 in the modulation of risk of carcinogenic effect of UV radiation. According to the authors' opinion, the most vital and significant is data on the role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms as possible predictors of the risk of NMSC development. The further prospects of academic research on the cumulative role of the genome and environmental factors in the risk assessment of NMSC are revealed.

**Key words:** UV-radiation, phototherapy, carcinogenesis, nonmelanoma skin cancer, gene polymorphism, vitamin D receptor gene polymorphisms (VDR). (For citation: Zhilova MB, Butareva MM. UV-radiation as a Risk Factor for Non-melanoma Skin Cancer. Genetic Determinants of Carcinogenesis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(5):306–313. doi: 10.15690/vramn941)

признан потенциально канцерогенным при многокурсовом применении у больных псориазом; данные по УФВ-диапазону остаются противоречивыми; спектр УФВ-311 указывается как наиболее безопасный, но с небольшой продолжительностью наблюдений [2, 3].

На сегодняшний день кумулятивное действие ультрафиолетового диапазона на кожу при естественной инсоляции рассматривается как наиболее значимый фактор риска фотостарения и развития спорадического немеланомного рака кожи [4–6].

По результатам исследований канцерогенного риска солнечного света, научно доказанной считается этиологическая роль именно УФВ-диапазона в развитии УФ-индуцированного немеланомного рака кожи, роль же диапазона УФА в оценке риска его развития остается не до конца изученной [7, 8].

В настоящее время в литературе, посвященной изучению механизмов развития немеланомного рака кожи, обсуждается роль индивидуальных факторов, определяющих устойчивость клетки к злокачественному перерождению. В последние годы опубликовано большое количество работ, в которых оценивается роль полиморфизмов различных генов в повышении риска канцерогенного действия ультрафиолетового излучения на кожу или выступающих в качестве протективных факторов онкогенеза.

Рак кожи является наиболее частым видом рака у людей со светлой кожей во всем мире, а немеланомный рак кожи составляет до 90% всех злокачественных опухолей кожи [9]. В то же время заболеваемость базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи составляет 99% в структуре немеланомного рака кожи.

Ежегодно в мире диагностируется 3,5 млн новых случаев рака кожи немеланомного генеза, при этом на долю базальноклеточного рака кожи приходится 80–85%, на долю плоскоклеточного — 15–20% [10].

По данным официальной государственной статистики за 2015 г., злокачественные новообразования кожи (без меланомы) в Российской Федерации занимают лидирующее место в структуре общей онкологической заболеваемости, составляя 12,5%. Среди лиц мужского населения России злокачественные опухоли кожи (без меланомы) занимают третье место (10,0%), уступая опухолям трахеи, бронхов, легкого (17,8%) и предстательной железы (14,4%). Среди лиц женского пола злокачественные новообразования кожи занимают второе место с показателем 14,6%. Кумулятивный риск развития рака кожи (кроме меланомы) за последние 10 лет также существенно увеличился (с 2,76 до 3,16%) [11].

Заболеваемость в Европе и США продолжает оставаться на высоком уровне. За последние 30 лет показатели заболеваемости плоскоклеточным раком кожи возростали на 3–10% в год, базальноклеточным — на 20–80% [12]. Стандартизированное соотношение частоты базальноклеточного рака кожи к плоскоклеточному составило ~4:1,2 [13].

Почти 80% всех случаев немеланомного рака кожи приходится на лиц старше 60 лет и пожилых людей, однако тревожным является тот факт, что растет заболеваемость среди пациентов моложе 35 лет [14, 15]. При этом следует указать на достаточно высокий уровень осведомленности населения во всех странах о необходимости ограничения интенсивной солнечной инсоляции и широкого применения солнцезащитных средств.

В совокупности эти факты демонстрируют важность понимания путей развития немеланомного рака кожи

для поиска индивидуальных прогностических факторов, определяющих риск онкогенеза при кумулятивном воздействии УФ-излучения.

### Источники данных

В основу работы положен анализ результатов научных исследований, посвященных оценке канцерогенного риска разных спектральных диапазонов УФ-излучения, в том числе в разных популяционных группах населения, а также у больных псориазом, длительно получающих курсы фототерапии. Рассматривается роль полиморфизмов отдельных генов как потенциальных маркеров риска развития немеланомного рака кожи. Анализ данных проводился с использованием баз данных PubMed за период с 1982 по 2017 г.

### Механизмы фотоповреждения и вопросы патогенеза немеланомного рака кожи

Механизмы УФ-повреждения клетки разнообразны и включают главным образом воздействие на нуклеиновые кислоты, мембранные липиды, протеины и другие клеточные структуры. Воздействие УФВ-диапазона приводит к повреждению ДНК с образованием циклобутановых пиримидиновых димеров, 6-4-фотопродуктов, поперечных сшивок ДНК, одиночных разрывов или двойных разрывов нитей ДНК [16]. Предполагается, что 6-4-фотопродукты повышают риск УФ-индуцированного канцерогенеза несущественно, так как эффективно удаляются системой эксцизионной репарации ДНК [17], тогда как циклобутан-пиримидиновые димеры (cyclobutane pyrimidine dimers) являются более мутагенными и устойчивыми к апоптозу, вызывая около 80% УФ-индуцированных мутаций [18, 19].

Механизм фотоповреждения ДНК клетки УФА-спектром является опосредованным. В результате поглощения УФА внутриклеточными хромофорами (меланин, порфирины, белки и др.) развиваются фотохимические реакции с формированием активных форм кислорода. Альтерация в клетках окислительных потенциалов инициирует образование повреждений в виде модификации азотсодержащих соединений в цепочке ДНК, повреждая в первую очередь гуанин, окисление которого приводит к образованию 7,8-дигидро-8-оксигуанина (8-oxoG). Оксидативный стресс приводит к генерации медиаторов воспаления — хемокинов, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF), интерлейкина (interleukin, IL) 8, гистамина, свободных радикалов, метаболитов арахидоновой кислоты, простагландинов, лейкотриенов [20]. При этом фактор трансдукции AP-1 (активирующий протеин-1), играющий ключевую роль в регуляции экспрессии генов, которые участвуют в развитии процессов воспаления, пролиферации и иммунного ответа, изменяет их экспрессию и может вовлекаться в опухолевую прогрессию [21]. Под воздействием УФА также было установлено развитие мутаций гена-супрессора опухоли *TP53*, формирование циклобутан-пиримидиновых димеров [22, 23].

УФ-индуцированное повреждение ДНК активирует механизмы удаления повреждений ДНК путем репарации или индукцию апоптоза при активации транскрипции гена *TP53* [24, 25]. Примерно 80 000 пиримидиновых димеров индуцируются в эпидермисе человека за 1 час воздействия солнечного света [26]. Наличие большого числа репарационных систем ДНК позволяет эф-

фективно удалять циклобутан-пиримидиновые димеры и 6-4-фотопродукты в эпидермальных кератиноцитах, клетках Лангерганса, меланоцитах, дермальных фибробластах [27]. Необратимо поврежденные клетки после воздействия УФ-излучения, способные спровоцировать онкогенные мутации, удаляются путем активации апоптоза.

Смерть клетки, или апоптоз, — естественный физиологический процесс, регулирующий процессы роста и развития, а также защиту организма от повреждающего воздействия. Нарушение механизмов апоптоза может повлечь пошаговые мутации в трех категориях генов — протоонкогенах, генах-супрессорах опухолей, генах репарации ДНК. Мутация в одной из этих групп генов или в любой комбинации способна вызвать неопластическое состояние [28]. Если повреждения ДНК, вызванные УФ-излучением, не устранены при репликации клетки, в геном вводится постоянная мутация [29]. Появление мутаций  $C \rightarrow T$  и  $CC \rightarrow TT$  гена-супрессора опухоли *TP53* считается одной из основных причин развития плоскоклеточного рака кожи. Клетки с единственной мутацией *TP53* своевременно не уходят в апоптоз, продолжают жить и размножаться, что позволяет клетке в конечном итоге стать злокачественной [30]. Мутации гена *TP53* обнаружены у 90% больных плоскоклеточным раком кожи и 54% больных базальноклеточным раком. Поскольку рак кожи не развивается сразу после воздействия ультрафиолетового излучения, мутированные гены могут оставаться латентными в течение длительного времени [31].

В соответствии с законом Гротгуса–Дрейпера фотохимический эффект УФ-излучения прямо пропорционален количеству поглощенной энергии, ввиду чего действие УФ-излучения на человеческий организм характеризуется развитием целого ряда фотохимических реакций, биологические эффекты которых зависят от длины волны и поглощенной дозы. До сих пор нет ясности в вопросе о наиболее мутагенных дозах хронического УФ-облучения.

Известно, что в группу риска по развитию рака кожи входят люди с 1-м и 2-м фототипом кожи, а спектральный диапазон и кумулятивная доза облучения определяют эффекты фотоповреждения [32]. Однако изучение частоты развития базально- и плоскоклеточного рака кожи при воздействии очень высоких, высоких и низких кумулятивных доз солнечной инсоляции показало, что частота их развития у лиц, получавших очень высокие кумулятивные дозы, была ниже, чем у лиц, получавших высокие кумулятивные дозы инсоляции, на основании чего автор предположил, что УФ-индуцированный канцерогенез не всегда зависит от текущих доз облучения [33].

По результатам исследования, проведенного в 2007 г., скорость роста УФВ-индуцированной опухоли у мышей не увеличивалась при воздействии УФА-диапазона, что может указывать на различные пути онкогенеза при облучении УФА и УФВ светом [34].

Важно отметить, что УФ-облучение может инициировать опухолевый рост, индуцируя пути выживания в кератиноцитах, которые противодействуют апоптозу, тем самым позволяя поврежденным клеткам выжить. Ультрафиолет может активировать эти пути путем прямого повреждения ДНК генов критических мишеней [35], развития воспаления в коже, вторичной иммуносупрессии [36–38].

Помимо прямого повреждения ДНК, УФ-индуцированная трансдукция сигнальных путей может также играть центральную роль в иницировании не-

меланомного рака кожи, способствуя выживанию потенциально раковых клеток [4]. В частности, установлено нарушение регуляции протеинкиназ АТМ и АТР, участвующих в активации белка-супрессора опухоли *TP53* при повреждениях ДНК, а также вовлечение белка активатора транскрипции *STAT3*, обеспечивающего быструю передачу активационного сигнала с мембраны клетки в ядро, и внутриклеточного сигнального пути *NF-κB*, играющего важную роль в развитии клеточной пролиферации, воспалительной реакции, апоптоза [39–42].

Рецепторы фактора роста с тирозинкиназной активностью (RTK; высокоаффинные рецепторы факторов роста, цитокинов, гормонов, находящиеся на клеточной мембране, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки клеток) также активируются в ответ на УФ-излучение и могут вовлекаться в патогенез заболевания [43, 44]. К ключевым рецепторам, которые индуцируются в ответ на УФ-излучение, также относят инсулиновые рецепторы (IR), рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*), рецептор эпидермального фактора роста *EGFR* [45]. Активация RTK в кератиноцитах преимущественно инициирует антиапоптотический и клеточный пролиферативный ответ, которые являются критическими процессами для иницирования немеланомного рака кожи и его прогрессии [18].

Установлено вовлечение в патогенез немеланомного рака кожи системы сигнального пути *mTOR* (mammalian target of rapamycin), которая контролирует различные аспекты клеточных функций, включая доступность питательных веществ, метаболизм, рост, пролиферацию. Сигнальный путь *mTOR* представлен в виде двух различных сигнальных комплексов — рапамицинчувствительного *mTOR* комплекса 1 (*mTORC1*) и рапамицинрезистентного комплекса 2 (*mTORC2*), оба из которых имеют важное значение в развитии немеланомного рака кожи в ответ на воздействие УФ-излучения. Активация *mTORC1* имеет причинно-следственную связь с развитием опухоли: в частности, на этапах перехода от нормальных кератиноцитов к предраковым при актиническом кератозе и развитии базально- и плоскоклеточного рака кожи присутствуют более высокие уровни как *mTORC1*, так и *mTORC2* [46–48].

Важное место в патогенезе базальноклеточного рака кожи уделяется нарушению функционирования сигнального пути *Hedgehog*, участвующего в регуляции дифференцировки клеток в эмбрионах, а также стволовых клеток во многих тканях взрослых людей (в 70% случаев базальноклеточного рака кожи выявлены мутации генов трансмембранных белков *PTCH1* и *SMO* сигнального пути *Hedgehog*) [49].

Таким образом, механизм фотоповреждения клетки и последующего канцерогенеза является сложным и многоступенчатым с развитием цепи последовательных реакций, включающих формирование фотопродуктов, реактивных форм кислорода; повреждение геномной ДНК и других клеточных структур; формирование мутаций; нарушение регуляции сигнальных путей, апоптоза; развитие хронического воспаления, вторичной иммуносупрессии.

### Фототерапия у больных псориазом: эффективность и безопасность

Методы фототерапии, обладая доказанной эффективностью, уже более 60 лет успешно применяются в дерматологии. Они включены в российские и международные

рекомендации по лечению больных псориазом. Наиболее эффективным признан метод ПУВА-терапии (от psoralen+ultraviolet A; длинноволновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне 320–400 нм с применением фотосенсибилизатора), применяемый для лечения тяжелых форм псориаза. Его применение позволяет достичь терапевтического эффекта у 75–98% больных [50, 51]. Для лечения среднетяжелых форм бляшечного псориаза широко используются методы УФВ и УФВ-311 терапии с эффективностью до 75% [52, 53].

Механизм действия методов фототерапии при псориазе направлен на основные звенья иммунопатогенеза заболевания и заключается в подавлении гиперпролиферации кератиноцитов, индукции апоптоза в кератиноцитах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, ингибировании Th1- и Th17-путей [54]. Однако при длительном многокурсовом применении кумулятивное действие УФ-излучения на кожу вызывает ее хроническое фотоповреждение и может запускать механизмы неопластической трансформации.

Наиболее детально риск развития немеланомного рака кожи изучен при многократном курсовом лечении методом ПУВА-терапии у больных псориазом. По данным масштабного проспективного исследования по изучению отдаленных побочных эффектов ПУВА-терапии, проведенного в США с 1975 по 2002 г., риск развития плоскоклеточного рака кожи у больных, получивших менее 100 процедур ПУВА-терапии или кумулятивную дозу облучения 1000 Дж/см<sup>2</sup>, был в 14 раз ниже, чем у больных, получивших 200 и более процедур с кумулятивной дозой облучения 2000 Дж/см<sup>2</sup> [2]. При дальнейшем динамическом наблюдении за больными псориазом в течение 30 лет (1975–2005 гг.) было установлено, что риск развития плоскоклеточного рака кожи был наибольшим при получении 350 процедур и сохранялся после прекращения лечения [1, 55]. Результаты европейских популяционных исследований по оценке отдаленных побочных эффектов многокурсового применения ПУВА-терапии с периодом наблюдения более 10–15 лет также подтвердили повышение риска злокачественной трансформации [56–58].

В ряде исследований было отмечено, что у больных псориазом, получивших более 100 процедур УФВ/УФВ-311 риск развития злокачественных опухолей кожи увеличивался пропорционально количеству ранее проведенных процедур [59, 60]. Однако результаты системного анализа многокурсового применения средневолнового диапазона широкого и узкого спектров у больных псориазом не подтвердили повышения риска развития немеланомного рака кожи [1]. Данный факт может объясняться относительно небольшими кумулятивными дозами УФВ-излучения, получаемыми больными псориазом, назначением субэритемных доз в соответствии с предварительной оценкой врачом фототипа кожи и стадии ее фотоповреждения.

В настоящее время в медицинской литературе отсутствуют рекомендации о максимально допустимом количестве процедур ПУВА, УФВ и УФВ-311 терапии. Отдельные профессиональные медицинские сообщества рекомендуют установить максимальное количество процедур и суммарную кумулятивную дозу облучения для каждого метода, однако не учитывают другие источники ультрафиолетового излучения, в частности интенсивность и частоту солнечной инсоляции, посещение соляриев, применение других видов фототерапии. Можно предположить, что использование больными псориазом помимо терапевтического воздействия других источни-

ков УФ-излучения может дополнительно влиять на повышение риска развития немеланомного рака кожи.

По данным первого метаанализа по оценке взаимосвязи между клиническими симптомами фотостарения кожи и риском развития базальноклеточного рака кожи было установлено, что наличие актинического кератоза ассоциировано с пятикратным повышением риска базальноклеточного рака кожи. Другие симптомы фотоповреждения, включая солнечный эластоз, солнечное лентиго, телеангиэктазии, также ассоциировались с 1,5-кратным повышением риска базальноклеточного рака кожи [61]. При этом следует отметить, что мутации гена *TP53* у больных с предраковыми состояниями кожи были обнаружены в 80% случаев [8].

### Генетические детерминанты немеланомного рака кожи

В последнее десятилетие были получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что полиморфизмы определенных генов могут модулировать предрасположенность к злокачественным новообразованиям, включая опухоли кожи.

Полиморфные участки в геноме человека, в том числе представляющие собой точечные замены нуклеотидов, могут влиять на особенности функционирования белков, нередко приводя к снижению или потере их функции, а также определять особенности ответа организма на воздействие экзогенных факторов. В настоящее время продолжается изучение генов, полиморфизмы которых могут играть важную роль в возникновении рака кожи у людей, подверженных УФ-облучению.

Одним из важнейших механизмов защиты от злокачественных новообразований кожи является система репарации повреждений ДНК, возникших под воздействием УФ-излучения. Одним из видов является рекомбинантная репарация ДНК, когда ферменты способствуют восстановлению молекулы ДНК путем обмена между участками неповрежденных цепей другой молекулы ДНК. Такой механизм является преимущественным при возникновении двуниевых разрывов, которые являются потенциально летальными повреждениями для клетки [62]. По результатам метаанализа, посвященного оценке взаимосвязи риска немеланомного рака кожи и полиморфизмов гена гомологичной рекомбинантной репарации ДНК *XRCC3*, участвующего в восстановлении хромосомной фрагментации, транслокации и делеции двухнитевой ДНК, было установлено, что полиморфизм *C18067T* гена *XRCC3* был ассоциирован со снижением риска как базальноклеточного, так и плоскоклеточного рака кожи [63].

Известна роль генов, кодирующих цвет кожи и волос в развитии предрасположенности к раку кожи. Одним из основных генов, определяющих пигмент кожи человека и цвет волос, является ген рецептора к меланокортину-1 (*MC1R*). По результатам полногеномного секвенирования 2045 больных базальноклеточным раком кожи и 6013 здоровых лиц европеоидной расы было установлено, что полиморфизм гена *MC1R* (*rs1805007*) (*Arg151Cys*) в значительной степени ассоциирован с повышением риска базальноклеточного рака кожи (отношение шансов 1,55; 95% доверительный интервал 1,45–1,66) [64]. Кроме того, были установлены новые локусы генов, также участвующих в образовании пигмента, ассоциированные с повышением риска плоскоклеточного рака кожи, в частности полиморфизм *rs12210050* гена *EXOC2* хромосомы 6p25

и полиморфизм *rs7335046* гена *UBAC2* хромосомы 13q32 (ОШ 1,37 и 1,35; 95% ДИ 1,12–1,68 и 1,16–1,57 соответственно) [64].

В последние годы большее количество исследований посвящено роли теломер и фермента теломеразы в клеточном цикле и процессах опухолевой трансформации клетки. Главная роль теломер в клетке связана с их участием в процессе клеточного деления. Деление клетки сопровождается укорочением теломер. Восстановление теломер осуществляет фермент теломеразы, способный достраивать теломеры. Он активен в стволовых и половых клетках, где благодаря этому механизму хромосомная ДНК и связанные с ней гены защищены от повреждения во время деления клетки [65]. В соматических клетках теломеразы неактивна. При этом известно, что повышение теломеразной активности ассоциировано с большинством злокачественных опухолей человека. Кодирует фермент теломеразы ген *TERT-CLPTMIL*. Проведенный метаанализ 4 исследований «случай–контроль» по оценке риска немеланомного рака кожи с полиморфизмами гена *TERT-CLPTMIL* с участием 5469 больных и 39 715 здоровых лиц показал, что полиморфизм гена *TERT-CLPTMIL rs401681 (C>T)* хромосомы 5p15.33 значительно ассоциирован с риском базальноклеточного рака кожи (95% ДИ 1,07–1,20). Полученные результаты позволяют рассматривать данный ген в качестве гена-кандидата, ассоциированного с риском развития базальноклеточного рака кожи [66].

Патогенез хронического фотоповреждения кожи характеризуется развитием хронического воспаления, иммуносупрессией. С учетом патогенетической роли УФ-индуцированной иммуносупрессии в развитии немеланомного рака кожи сегодня рассматривается роль генов цитокинов в предрасположенности к раку кожи. Были исследованы полиморфизмы 10 генов цитокинов (*IL10, IL4, IL4R, TNF, TNFR2, HTR2A, HRH2, IL12B, PTGS2, HAL*). Установлена ассоциация двух гаплотипов гена *IL10 GC* с повышением риска базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, причем у женщин эти ассоциации оказались выше (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1–1,9). При комплексной оценке факторов риска было установлено, что риск немеланомного рака кожи у женщин дополнительно ассоциирован с типом кожи, ожогами [67]. Эти данные могут свидетельствовать о разнице в генетической предрасположенности к УФ-индуцированной иммуносупрессии и риску рака кожи в зависимости от пола.

В настоящее время наиболее перспективным представляется изучение полиморфизмов гена рецептора витамина D (vitamin D receptor, VDR) как возможных предикторов риска развития немеланомных опухолей кожи. Предполагается, что восприимчивость человека к раку кожи может определяться способностью связывания витамина D с его рецептором [68]. Известно, что витамин D играет ключевую роль в различных процессах, включая регуляцию иммунной системы, синтез гормонов, обмен кальция и фосфора. Рецептор витамина D широко представлен в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, поджелудочной, предстательной и парашитовидной железах, коже и других органах. Широкое распространение рецептора витамина D в тканях предполагает, что данная система помимо кальциевого гомеостаза имеет дополнительные физиологические функции. Витамин D3 прямо или опосредованно контролирует работу более чем 200 генов, тормозит пролиферацию кератиноцитов

кожи, активирует их дифференцировку, регулирует апоптоз и ангиогенез [69].

Предполагается, что витамин D оказывает протективное действие при помощи неизвестного механизма передачи сигналов с участием рецептора витамина D при некоторых заболеваниях и видах рака, включая рак кожи.

Витамин D является прогормоном и синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетового излучения спектра В [70]. Известны две основные формы витамина D — животного (холекальциферол D3 из холестерина) и растительного (эргокальциферол D2 из эргостерола) происхождения [71]. При этом около 90% данного витамина синтезируется под влиянием УФВ-излучения, 10% поступает с пищей. Основная роль в синтезе витамина D в коже принадлежит излучению диапазона УФВ с длиной волны 280–320 нм и пиком синтеза 295–297 нм [72]. В результате воздействия солнечного света содержащееся в эпидермисе неактивное соединение 7-дегидрохолестерин подвергается преобразованию в провитамин D3, который подвергается изомеризации, затем трансформируется в витамин D3 (холекальциферол). Холекальциферол метаболизируется в печени до 25(OH)D3 (25-гидроксихолекальциферол), а затем в почках в активную форму 1,25(OH)2D3 (1,25-дигидроксихолекальциферол) [72]. Воздействие УФ-излучения на 15% открытой поверхности кожи приводит к образованию витамина D, покрывающего ~90% суточной потребности, при этом чрезмерное пребывание на солнце в дальнейшем не вызывает увеличения его количества в организме, так как избыток разлагается в коже под воздействием света. Этот своеобразный механизм защищает организм от передозировки [73]. Ультрафиолетовое излучение средневолнового диапазона солнечного света признается основным этиологическим фактором опухолей кожи, при этом тот же УФВ-диапазон является основным источником синтеза витамина D в коже [16, 70]. Этот парадокс стал предметом противоречивых выводов в литературе в отношении дозы солнечного облучения, необходимого для соответствующего производства витамина D, эффективности перорального применения витамина D для профилактики заболеваний. Также было высказано предположение, что выработка эндогенного витамина D после первоначального воздействия УФВ-излучения приводит к фотоадаптивному эффекту [73].

По данным метаанализа, проведенного в 2014 г., в европейской популяции установлена значимая ассоциация наличия полиморфизма *FokI* гена рецептора витамина D (*VDR*) и повышения риска развития немеланомного рака кожи: *Ff* и *FF* (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,01–1,44); *ff* и *FF* (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,08–1,84); *Ff+ff* и *FF* (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53).

Полиморфизм *TaqI* гена *VDR* также ассоциирован с повышением риска немеланомного рака кожи: *Tt* и *TT* (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,29–2,74); *tt* и *TT* (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,22–3,28); *Tt+tt* и *TT* (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,35–2,73).

Была установлена ассоциация между полиморфизмами *ApaI* гена *VDR* и повышением риска немеланомного рака кожи: *Aa* и *AA* (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,05–1,53); *Aa+aa* и *AA* (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,04–1,47); *Aa* и *AA* (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,51–2,57); *Aa+aa* и *AA* (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,03–2,17) [74].

В другом метаанализе 4 исследований полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*), проведенных среди белого населения Европы и США, также было установлено значительное повышение риска рака кожи (меланомного и немеланомного патогенеза) у носителей полиморфизма *FokI ff* (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) [75].

По результатам масштабного метаанализа риска злокачественных опухолей разных локализаций (73 исследования; 45 218 больных раком разной локализации и 52 057 здоровых лиц) было установлено снижение риска рака любой локализации на 6–7% у носителей аллеля *B* генотипа *Bb Bsm1* (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,90–0,99) и генотипа *BB Bsm1* гена *VDR* (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,89–0,98). Для рака кожи значительное снижение риска было установлено у носителей гетерозиготного *Bb*-генотипа (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,76–0,98). При идентификации в разных этнических группах отмечалось значительное снижение риска рака кожи у носителей *Bb*- и *BB*-генотипа по сравнению с *bb*-генотипом (т.е. не имеющими аллель *B*) соответственно. Таким образом, *B*-аллель *Bsm1* гена рецептора витамина *D* может рассматриваться в качестве протективного маркера риска развития рака кожи [76].

В немецкой популяции при оценке частоты встречаемости полиморфизмов генов рецептора витамина *D* (*Apa1*, *Taq1*, *Bsm1*) у 90 больных с базальноклеточным раком кожи, 100 больных с плоскоклеточным раком кожи и 51 здорового лица было установлено, что генотип *TTbb Taq1* преобладал у здоровых лиц (20%), что может свидетельствовать о протективной роли данного генотипа при оценке риска немеланомного рака кожи. При этом генотип *TTbb Taq1* был ассоциирован с риском базальноклеточного рака кожи в 21% случаев и плоскоклеточного рака кожи в 17% по сравнению с контролем (8,0%) [77].

По данным другого метаанализа, включавшего 286 случаев базальноклеточного рака кожи и 161 случай плоскоклеточного рака кожи, было установлено, что полиморфизмы гена *VDR rs2228570* и *rs927650* были достоверно ассоциированы со снижением риска плоскоклеточного рака кожи, а полиморфизмы *rs7975232 (Apa1)*, *rs1544410*, *rs739837* данного гена — со снижением риска базальноклеточного рака кожи [78].

Фолиевая кислота — водорастворимый витамин *B9*, производными которого являются фолаты. Известно, что метаболизм фолатов вовлечен в синтез и репарацию ДНК. В данном контексте интересными являются результаты польского популяционного исследования, где изучалась ассоциация риска немеланомного рака кожи с полиморфизмами гена рецептора витамина *D* и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), кодирующего синтез фолатов. Установлено, что наличие генотипа *TT* полиморфизма *FokI* гена рецептора витамина *D* привело к 10-кратному повышению риска развития базальноклеточного рака кожи, а наличие генотипа *CT 677C/T MTHFR CC* и *1286A/C MTHFR* значительно увеличивало риск развития плоскоклеточного рака кожи [79].

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ результатов научных исследований позволил обобщить современные данные, демонстрирующие ассоциации полиморфных вариантов отдельных генов, значимо влияющих на риск плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи.

Установлена достаточно широкая ассоциация различных генотипов с риском немеланомного рака кожи, но не хватает данных, которые позволили бы утверждать о преобладающей роли того или иного полиморфизма в риске канцерогенеза кожи. В настоящее время наибольший интерес представляют полученные данные о роли гена рецептора витамина *D* в оценке риска базально- и плоскоклеточного рака кожи.

Следует также отметить неоднозначность данных оценки мутагенного действия разных спектральных диапазонов естественных и искусственных источников УФ-излучения. При терапевтическом воздействии ПУВА-терапии фактором, потенцирующим канцерогенный риск, можно признать использование фотосенсибилизатора. Терапевтическое использование искусственных источников УФВ-диапазона можно оценить как более безопасное, что, возможно, объясняется особенностями спектральных характеристик ламповых источников, назначением субэритемных доз большим, дозированной интенсивностью и частотой воздействия на кожу, оценкой степени фотоповреждения кожи, возможным фотоадаптивным эффектом перед естественной инсоляцией.

Представленные в статье данные дают основание считать перспективным проведение дальнейших исследований по определению генетических предикторов немеланомного рака кожи и использованию индивидуализированного подхода к безопасному назначению методов фототерапии у больных псориазом и оптимизации режима солнечной инсоляции среди населения.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### Участие авторов

Жилова М.Б. — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, участие в написании текста, оплата за обработку, рассмотрение и рецензирование рукописи в журнале, редактирование рукописи перед отправкой в редакцию и после замечаний рецензентов; Бутарева М.М. — сбор и обработка материала, участие в написании статьи, оплата за обработку, рассмотрение и рецензирование рукописи в журнале, редактирование чернового варианта рукописи. Оба автора внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x.
2. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1582–1585. doi: 10.1001/archderm.134.12.1582.

3. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1001–1017. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031.
4. Feehan RP, Shantz LM. Molecular signaling cascades involved in nonmelanoma skin carcinogenesis. *Biochem J*. 2016;473(19):2973–2994. doi: 10.1042/BCJ20160471.
5. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014;150(10):1063–1071. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.762.
6. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1–3):8–18. doi: 10.1016/S1011-1344(01)00198-1.
7. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222–12248. doi: 10.3390/ijms140612222.
8. Reichrath J, Rass K. Ultraviolet damage, DNA repair and vitamin D in nonmelanoma skin cancer and in malignant melanoma: an update. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:208–233. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2\_12.
9. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1200–1206. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05554.x.
10. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Basal cell skin cancer version 1.2016: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574–597. doi: 10.6004/jncn.2016.0065.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. — М.; 2017. — 250 с. [Каприн AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow; 2017. 250 p. (In Russ).]
12. Wadhwa A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*. 2006;12(5):7.
13. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer — the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89–103. doi: 10.1007/978-0-387-77574-6\_8.
14. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375(9715):673–685. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61196-X.
15. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294(6):681–690. doi: 10.1001/jama.294.6.681.
16. Bowden GT. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):23–35. doi: 10.1038/nrc1253.
17. Courdavault S, Baudouin C, Charveron M, et al. Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations. *DNA Repair (Amst)*. 2005;4(7):836–844. doi: 10.1016/j.dnarep.2005.05.001.
18. Kim RH, Armstrong AW. Nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):125–139. doi: 10.1016/j.det.2011.08.008.
19. You YH, Lee DH, Yoon, JH, et al. Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2001;276(48):44688–44694. doi: 10.1074/jbc.M107696200.
20. Beani JC. [Ultraviolet A-induced DNA damage: role in skin cancer. (In French).] *Bull Acad Natl Med*. 2014;198(2):273–295.
21. Banerjee G, Gupta N, Tiwari J, Raman G. Ultraviolet-induced transformation of keratinocytes: possible involvement of long interspersed element-1 reverse transcriptase. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(1):32–39. doi: 10.1111/j.1600-0781.2005.00136.x.
22. Bowden NA, Ashton KA, Avery-Kieja KA, et al. Nucleotide excision repair gene expression after Cisplatin treatment in melanoma. *Cancer Res*. 2010;70(20):7918–7926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0161.
23. Aragane Y, Kulms D, Metzger D, et al. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol*. 1998;140(1):171–182. doi: 10.1083/jcb.140.1.171.
24. Brugarolas J, Chandrasekaran C, Gordon JI, et al. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature*. 1995;377(6549):552–557. doi: 10.1038/377552a0.
25. Kamijo T, Weber J, Zambetti G, et al. Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 and Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8292–8297. doi: 10.1073/pnas.95.14.8292.
26. Setlow RB. DNA repair, ageing, and cancer. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1982;60:249–255.
27. Sinha RP, Häder DP. UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochem Photobiol Sci*. 2002;1(4):225–236. doi: 10.1039/b201230h.
28. Lane D. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15–16. doi: 10.1038/358015a0.
29. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994;372(6508):773–776. doi: 10.1038/372773a0.
30. Chaturvedi V, Qin JZ, Stennett L, et al. Resistance to UV induced apoptosis in human keratinocytes during accelerated senescence is associated with functional inactivation of p53. *J Cell Physiol*. 2004;198(1):100–109. doi: 10.1002/jcp.10392.
31. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):18–22. doi: 10.1067/mjd.2000.103340.
32. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):283–297. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x.
33. Ramos J, Villa J, Ruiz A, et al. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2006–2011.
34. Rütger TM. How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol*. 2007;127(9):2103–2105. doi: 10.1038/sj.jid.5700988.
35. Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. *Photochem Photobiol*. 1990;52(6):1119–1136. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb08452.x.
36. Nishigori C. Current concept of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci*. 2015;14(9):1713–1721. doi: 10.1039/c5pp00185d.
37. Strozzyk E, Kulms D. The role of AKT/mTOR pathway in stress response to UV-irradiation: implication in skin carcinogenesis by regulation of apoptosis, autophagy and senescence. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):15260–15285. doi: 10.3390/ijms140815260.
38. Bruls WA, Slaper H, van der Leun JC, Berrens L. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem Photobiol*. 1984;40(4):485–494. doi: 10.1111/j.1751-1097.1984.tb04622.x.
39. Shinozaki T, Nota A, Taya Y, Okamoto K. Functional role of Mdm2 phosphorylation by ATR in attenuation of p53 nuclear export. *Oncogene*. 2003;22(55):8870–8880. doi: 10.1038/sj.onc.1207176.
40. Stokes MP, Rush J, Macneill J, et al. Profiling of UV-induced ATM/ATR signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19855–19860. doi: 10.1073/pnas.0707579104.
41. Kim C, Pasparakis M. Epidermal p65/NF-κB signalling is essential for skin carcinogenesis. *EMBO Mol Med*. 2014;6(7):970–983. doi: 10.15252/emmm.201303541.
42. Leverkus M, Diessenbacher P, Geserick P. FLIP ing the coin? Death receptor-mediated signals during skin tumorigenesis. *Exp Dermatol*. 2008;17(7):614–622. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00728.x.
43. Gaffney DC, Soyer HP, Simpson F. The epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma: an emerging drug target. *Australas J Dermatol*. 2014;55(1):24–34. doi: 10.1111/ajd.12025.
44. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, et al. UV-induced squamous cell carcinoma — a role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:107–115. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09458.x.
45. Coffey PJ, Burgering BM, Peppelenbosch MP, et al. UV activation of receptor tyrosine kinase activity. *Oncogene*. 1995;11(3):561–569.
46. Einspahr JG, Calvert V, Alberts DS, et al. Functional protein pathway activation mapping of the progression of normal skin to squa-

- mous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(3):403–413. doi: 10.1158/1940-6207.
47. Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1886–1918. doi: 10.3390/ijms13021886.
  48. Albanell J, Dalmases A, Rovira A, Rojo F. mTOR signalling in human cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(8):484–493. doi: 10.1007/s12094-007-0092-6.
  49. Marini KD, Payne BJ, Watkins DN, Martelletto LG. Mechanisms of Hedgehog signaling in cancer. *Growth Factors*. 2011;29(6):221–234. doi: 10.3109/08977194.2011.610756.
  50. Duarte I, Cunha J, Bedrikow RB, Lazzarini R. What is the most common phototherapy prescription for psoriasis: NB-UVB or PUVA? Prescription behavior. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):244–248. doi: 10.1590/s0365-05962009000300005.
  51. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, et al. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):936–949. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.054.
  52. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt P, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):943–949. doi: 10.1046/j.1365-2133.1997.19902071.x.
  53. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, et al. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(2):87–109. doi: 10.1007/s40257-013-0015-y.
  54. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):79–89. doi: 10.1016/j.det.2014.09.007.
  55. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):553–562. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004.
  56. McKenna KE, Patterson CC, Handley J, et al. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;134(4):639–642. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06962.x.
  57. Abdullah AN, Keczekes K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy — a 10-year follow-up study. *Clin Exp Dermatol*. 1989;14(6):421–424. doi: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb02602.x.
  58. Maier H, Schemper M, Ortel B, et al. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology*. 1996;193(3):185–191. doi: 10.1159/000246243.
  59. Osmancevic A, Gillstedt M, Wennberg AM, Larkö O. The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):425–430. doi: 10.2340/00015555-1753.
  60. Maiorino A, De Simone C, Perino F, et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):443–447. doi: 10.3109/09546634.2015.1133882.
  61. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA, et al. Cutaneous markers of photodamage and risk of Basal cell carcinoma of the skin: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(9):1483–1489. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0424.
  62. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной железы // *Экологическая генетика*. — 2015. — Т.13. — №4 — С. 91–98. [Kipen VN, Melnov SB, Smolyakova RM. The role of XRCC1, XRCC3 and PALB2 genes in the genesis of breast cancer. *Ecological genetics*. 2015;13(4):91–98. (In Russ.)]
  63. Chen X, Wang Z, Yan Y, et al. XRCC3 C18067T polymorphism contributes a decreased risk to both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e84195. doi: 10.1371/journal.pone.0084195.
  64. Nan H, Xu M, Kraft P, et al. Genome-wide association study identifies novel alleles associated with risk of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Hum Mol Genet*. 2011;20(18):3718–3724. doi: 10.1093/hmg/ddr287.
  65. Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М., Селиванов Е.А., Балашова В.А. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гематологических и онкологических заболеваний // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. — 2012. — Т.13. — №1 — С. 38–57. [Kargova NS, Abdulkadyrov KM, Selivanov EA, Balashova VA. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hematologic and oncology diseases. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2012;13(1):38–57. (In Russ.)]
  66. Yang X, Yang B, Li B, Liu Y. Association between TERT-CLPTM1L rs401681[C] allele and NMSC cancer risk: a meta-analysis including 45,184 subjects. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(1):49–52. doi: 10.1007/s00403-012-1275-8.
  67. Welsh MM, Karagas MR, Kuriger JK, et al. Genetic determinants of UV-susceptibility in non-melanoma skin cancer. *PLoS One*. 2011;6(7):e20019. doi: 10.1371/journal.pone.0020019.
  68. Burns EM, Elmetts CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol*. 2015;91(1):201–209. doi: 10.1111/php.12382.
  69. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*. 2007;22 Suppl 2:V28–33. doi: 10.1359/jbmr.07s211.
  70. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1992;13(4):719–764. doi: 10.1210/edrv-13-4-719.
  71. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S–1696S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
  72. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77–98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
  73. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, et al. Vitamin D metabolism functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr*. 2013;52(2):429–441. doi: 10.1007/s00394-012-0430-5.
  74. Zhao XZ, Yang BH, Yu GH, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes and skin cancer risk in European population: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(6):545–553. doi: 10.1007/s00403-014-1464-8.
  75. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1170–1180. doi: 10.1093/carcin/bgp103.
  76. Raimondi S, Pasquali E, Gnagnarella P, et al. BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene and cancer risk: a comprehensive meta-analysis. *Mutat Res*. 2014;769:17–34. doi: 10.1016/j.mrfmm.2014.06.001.
  77. Köstner K, Denzer N, Koreng M, et al. Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) with cutaneous squamous cell carcinomas (SCC) and basal cell carcinomas (BCC): a pilot study in a German population. *Anticancer Res*. 2012;32(1):327–333.
  78. Von Schuckmann LA, Law MH, Montgomery GW, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms and keratinocyte cancers: a nested case-control study and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2145–2152.
  79. Lesiak A, Norval M, Wodz-Naskiewicz K, et al. An enhanced risk of basal cell carcinoma is associated with particular polymorphisms in the VDR and MTHFR genes. *Exp Dermatol*. 2011;20(10):800–804. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01328.x.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* **Жилова Марьянна Борисовна**, д.м.н. [*Marianna B. Zhilova*, MD, PhD];

адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3 стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia];

тел.: +7 (495) 785-20-47; e-mail: zhilova2@mail.ru; SPIN-код: 8930-4073, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>

**Бутарева Мария Михайловна**, д.м.н. [*Maria M. Butareva*, MD, PhD];

e-mail: butareva@cnikvi.ru, SPIN-код: 8092-5896, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1521-1989>