

Молекулярно-генетическая изменчивость в гене *ABCC11*, кодирующем АТФ-связанный кассетный транспортный белок

Спицын В.А.^{1*}, Макаров С.В.¹, Карапетян М.К.², Бычкова Л.С.¹,
Балинова Н.В.¹, Алексеева Н.В.¹, Бец Л.В.³, Асанов А.Ю.⁴, Спицына Н.Х.⁵

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва 115478, e-mail: ecolab@med-gen.ru

² Московский государственный университет, НИИ и Музей антропологии, Москва

³ Московский государственный университет, биологический факультет, кафедра антропологии, Москва

⁴ Кафедра медицинской генетики ГБОУ ВПО. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

⁵ ФГБНУ «Институт этнологии и антропологии» им. Н.Н.Миклухо-Маклая, РАН, Москва

Представленный ниже краткий обзор включает всестороннюю информацию о полиморфизме гена *ABCC11*, включая собственные данные о распределении генотипов и аллелей rs17822931 в ряде этнических групп РФ. Многие из белков ABC вовлечены в трансмембранный транспорт лекарств, ксенобиотиков, эндогенных веществ или ионов, обнаруживая широкий спектр биологических функций. Среди однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) идентифицирован ОНП, определяющий морфофункциональный тип ушной серы (cerumen) — 538GA (Gly180Arg, rs17822931). Выявлена положительная ассоциация между наличием влажного типа ушной серы и проявлением аксиллярного осмидроза, а также характером секреции молозива из молочной железы. ОНП (538G>A) в гене *ABCC11* представляется клиническим биомаркером для предсказания химиотерапевтического эффекта при лечении рака молочной железы. Изучено распределение генотипов и аллелей ОНП (538G>A) в трех этнических группах РФ методами молекулярной генетики.

Ключевые слова: полиморфизм в гене *ABCC11*, распределение генотипов и аллелей, этнические группы России.

Работа проведена при финансовой поддержке грантов РФФИ №14-06-00422а и гранта РГНФ № 12-01-00063а.

Molecular-genetic diversity in the *ABCC11* gene encoding of ATP-binding cassette (ABC)

Spitsyn V.A.¹, Makarov S.V.¹, Karapetian M.K.², Bichkovskaya L.S.¹,
Balinova N.V.¹, Alexeeva N.V.¹, Betz L.V.³, Asanov A.Yu.⁴, Spitsyna N.Kh.⁵

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» (FSBI «RCMG»), Moscow, Russia, e-mail: ecolab@med-gen.ru

² Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology

³ Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Department of Anthropology

⁴ Department of Medical Genetics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁵ Federal State Budgetary Institution «Institute of Ethnology and Anthropology», Moscow, Russia

A short review represents comprehensive information in *ABCC11* gene polymorphism including our own data about the distribution genotypes and alleles frequencies of *ABCC11* (rs17822931) in some ethnic groups of Russia. The protein encoded by *ABCC11* gene is a member of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) transporters. ABC proteins transport various molecules across extra- and intra-cellular membranes. The product of this gene participates in physiological processes involving bile acids, conjugated steroids, and cyclic nucleotides. Non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNP) 538G >A (rs17822931; Gly180Arg) in the *ABCC11* gene determines the type of earwax in individuals has shed light on the novel function of this ABC transporter in apocrine glands. The wild-type (Gly180) of *ABCC11* gene associated with wet-type earwax, axillary osmidrosis, and colostrums secretion from mammary gland as well as the potential risk of mastopathy. The SNP (538G>A) in the *ABCC11* gene is suggested to be a clinical biomarker for the prediction of chemotherapeutic efficacy. The aim of this work is to study the genotypes and alleles distribution in the ethnical groups of Russia by molecular genetics methods. In the results data on the *ABCC11* (rs17822931) polymorphism in three small ethnic group of Russia are represented in this study. The frequencies of *ABCC11* (rs17822931) alleles (*G and *A) which determine wet and dry types of ear wax are equal were in khants population to 0,3291 and 0,6709; in nenets 0,3172 and 0,6828 (Western Siberia) and in kalmyks of the Lower Volga to 0,1620 and 0,8380 accordingly.

Keywords: polymorphism in the *ABCC11* gene, genotypes and alleles distribution in the ethnical groups of Russia.

Введение

Белки АТР-связывающей кассеты (АВС) принадлежат к одному из крупных протеиновых семейств [8]. До недавнего времени идентифицировано и секвенировано свыше 48 генов, определяющих белки АВС [12]. Показано, что ряд мутаций в генах АВС являются причиной серьезных заболеваний [8].

Физиологическая функция

Многие из белков АВС вовлечены в трансмембранный транспорт лекарств, ксенобиотиков, эндогенных веществ или ионов, таким образом, обнаруживая широкий спектр биологических функций [21]. Продукты генов этого семейства принимают участие в физиологических процессах в рамках метаболизма желчных кислот, связанных стероидов и циклических нуклеотидов. Молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать два новых АВС-транспортера, обозначенных как АВСС11 и АВСС12 [11]. Эти два гена локализованы тандемно на хромосоме 16q12.1 (рис. 1). Предполагается, что соответствующие белки способны транспортировать различные липофильные анионы, циклические нуклеотиды, конъюгаты глутатиона, такие,

как лейкостерин С4, стероидные сульфаты, фолиевую кислоту и ее аналог метотрексат и др. [6, 7].

Генетический полиморфизм АВСС11

Среди ОНП идентифицирован один, определяющий морфофункциональный тип ушной серы (sebumen) — 538GA (Gly180Arg, rs17822931) [27]. Ушная сера является секреторным продуктом специфических апокриновых (церуминозных) желез и фенотипически классифицируется на два варианта — влажный (липкий) и сухой [9, 14]. Генотип 538A/A, определяет сухой фенотип, тогда как два других генотипа 538G/A и G/G детерминируют влажный вариант серы [11]. Таким образом, тип ушной серы является менделирующим признаком, где влажный фенотип является доминантным по отношению к сухому варианту. Иммунохимические исследования железистой ткани, определяющей разновидности ушной серы показали, что белок АВСС11 варианта Gly180 экспрессируется железой, отвечающей за продукцию этого вещества [23]. Железы, вырабатывающие ушную серу, относятся к одному из типов апокриновых желез. Апокриновые железы присутствуют не только в наружном слуховом канале, но и в области подмышеч-

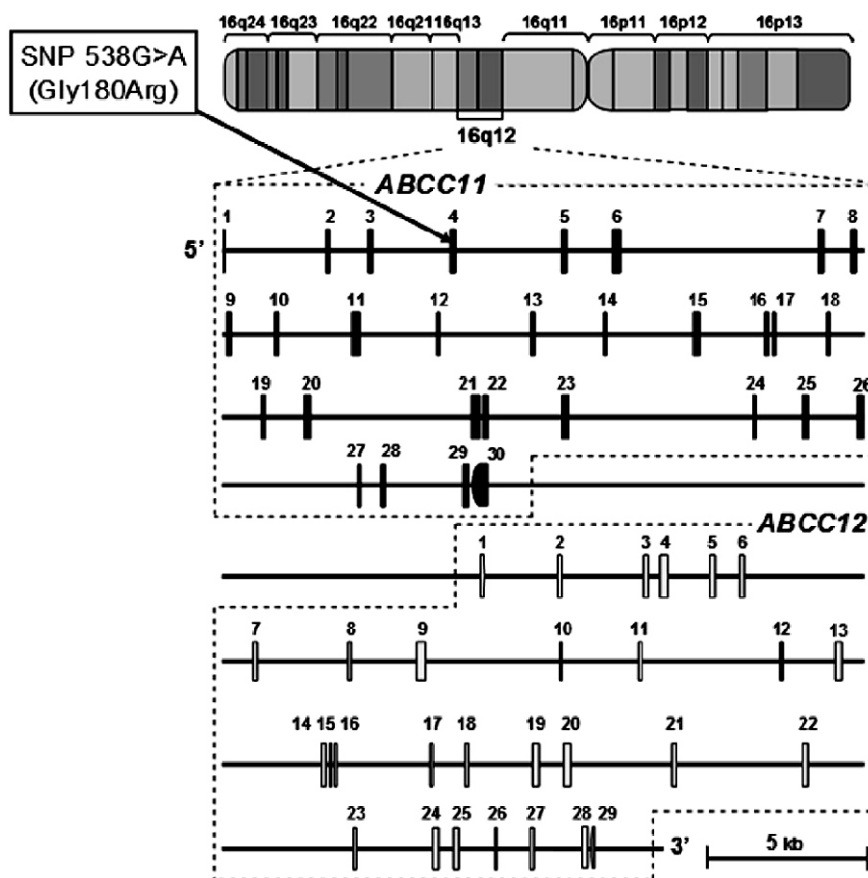


Рис. 1. Схематическая иллюстрация геномной структуры генов АВСС11 и АВСС12 на хромосоме 16q12.1 человека. Цитогенетическое положение гена АВСС11, а также структура экзонов и интронов были проанализированы в рамках исследования генома человека. Смысловая замена ОНП: 538G>A (Gly180Arg), определяющая ушную серу локализована в экзоне 4 (фрагмент рисунка модифицирован из T. Ishikawa et al., 2013) [11].

ных впадин и молочной железе. Была выявлена отчетливая положительная ассоциация между наличием влажного типа ушной серы и проявлением аксиллярного осмидроза (запах продукта желез подмышечных впадин) [26], а также характером секреции молозива из грудной железы [16].

Большинство морфофункциональных признаков у человека определяется множеством генов (полигенов). Признаки, контролируемые одним единственным геном — редкое явление. Ген *ABCC11* является своеобразным примером, детерминирующим четко выраженные фенотипы, контролируемые ОНП. Реально *ABCC11* можно рассматривать в качестве плейотропного гена.

Ассоциация между аксиллярным осмидрозом и полиморфизмом *ABCC11* 538G/A

Аксиллярный осмидроз обусловлен проявлением дисфункции апокриновых желез [13]. Ряд лиц отличается проявлением неприязни или психологической гипервосприимчивостью к своеобразному запаху в результате экскреции потовых желез (осмофобия). И среди населения ряда стран Восточной Азии осмидроз воспринимается в качестве некоего патологического состояния [25]. Впервые в 1962 году была обнаружена связь между влажным типом ушной серы и этой характерной физиологической особенностью метаболизма человека [14]. Аксиллярный осмидроз у гомозигот 538G/G или гетерозигот 538G/A проявляется в более интенсивной форме, что обусловлено увеличенным количеством и большим размером апокриновых желез по сравнению с субъектами, гомозиготными по 538A/A [11].

Полиморфизм *ABCC11* и риск развития рака молочной железы

В 1971 году была опубликована информация об ассоциации между развитием рака молочной железы и аллелем, обуславливающим ушную серу влажной консистенции на уровне фенотипической изменчивости [19]. В рамках проверки этой гипотезы в тотальной выборке 543 японских женщин был генотипирован ОНП 538G/A. Объединенная выборка состояла из подгруппы больных раком молочной железы ($n = 270$) и 273 чел. из подгруппы контроля. Оказалось, что частота аллеля 538G у пациентов была выше, чем в контрольной выборке. Величина отношения шансов для женщин с генотипами (G/G + G/A) при развитии рака грудной железы оценивалось как 1,63 (при $p = 0,026$), тем самым подтверждая вывод о том, что аллель 538G в гене *ABCC11* в умеренной степени ассоциирован с риском развития рака молочной железы [18]. Величина отношения шансов рака молочной железы у пациентов, гомозиготных по аллелю 538G/G, оказалась в 1,77 раза выше, чем в соответствующей группе здоровых из контрольной выборки [18]. Относительный риск для гетерозиготных носителей 538G/A оказался в 1,41 раза выше. Результаты свидетельствуют о том, что аллель G положительно связан

с развитием этого заболевания у японских женщин, при том, что вышеобозначенной ассоциации, как правило, не наблюдалось при исследовании европейских выборок [4, 13]. В дальнейшем было установлено, что ОНП (G>A) в гене *ABCC11* является важным показателем чувствительности к пеметрексиду (МТА), применяемому в лечении аденокарциномы [24]. В связи с этим ОНП (538G>A) в гене *ABCC11* представляется клиническим биомаркером для предсказания химиотерапевтического эффекта [11].

Рассмотрение аллелей 538G и 538A в этно-антропологическом ракурсе

Дж. Охаша с соавторами была предложена гипотеза, согласно которой, мутация, определяющая разновидность сухого типа ушной серы 538A из исходно влажного варианта 538G могла произойти около 40 000 лет назад в древней группе северных монголоидов [17]. Последующее распространение сухого типа сегитен среди монголоидов можно объяснить либо гипотетическим преимуществом вышеуказанной мутации, либо распространением возможно эволюционно нейтрального варианта сухого типа в результате последующего генетического дрейфа [1]. При рассмотрении географического градиента распределения частоты аллеля 538A, максимум его величины локализуется в Северном Китае и Корее [11], а по нашим данным, он максимально присущ также популяциям юкагиров и нивхам о.Сахалин (100%) [1]. Таким образом, не исключено, что мутация 538G возникла в регионе Северо-Восточной Азии. Широтный градиент частоты аллеля 538G от Северного Китая через Японию и Юго-восточную Азию может отражать миграционные процессы североазиатских этнотерриториальных групп. Подобно этому существует восточно-западный градиент в направлении Сибирь → Европа [22], по-видимому, обусловленный монгольской миграцией примерно 500 лет тому назад. Относительно высокая частота «центрально-азиатского» аллеля 538A среди коренных американских индейцев была вызвана миграционными процессами из Сибири через Берингов перешеек на Американский континент 15 000 лет назад [9]. Более того, информация по частотам аллеля 538A среди америндов скорее свидетельствует в пользу гипотезы их древней миграции через тихоокеанский путь перемещения вдоль цепи Андского хребта [11].

Собственные данные о распределении генотипов и аллелей *ABCC11* (rs17822931) в ряде этнических групп РФ

Материалы и методы

В качестве материалов использовались биологические пробы (образцы крови или буккального эпителия) от представителей разных этнотерриториальных групп

(хантов, ненцев, калмыков: 117, 93 и 108 человек соответственно) из коллекции лаборатории экологической генетики ФГБНУ МГНЦ, полученные ранее с информированного согласия каждого из обследуемых. Выделение ДНК из биологических проб осуществлялось с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» в соответствии с рекомендациями производителя.

Полиморфизм Gly180Arg в 4-м экзоне гена *ABCC11* (rs17822931) был проанализирован методом ПЦР-ПДРФ с использованием праймеров: 5'-CGCCTTTGGGAAGAAGAAGT-3' и 5'-ATCCAAGCAGTGGCTACAGG-3'. Продукты ПЦР после обработки рестриктазой *Vse*MI (THERMO Scientific) фракционировали методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием. Визуализация электрофоретических зон, характеризующих аллели *ABCC11**538G и *ABCC11**538A осуществлялась в проходящем ультрафиолетовом свете (рис. 2). Статистический анализ (идентификация частот аллелей, соответствие распределению генотипов равновесию Харди—Вайнберга) проводили с помощью программы Genepop v.1.2. Использовался также пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты генотипирования и частоты аллелей в 4-м экзоне гена *ABCC11* (rs 17822931) в некоторых этнотерриториальных группах РФ.

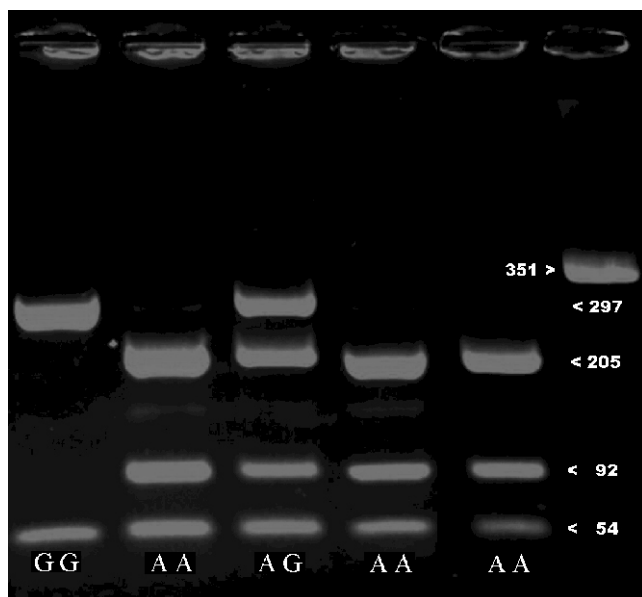


Рис. 2. Электрофореграмма рестрикционного анализа ОНП 538G>A в 4-м экзоне гена *ABCC11*: буквами обозначены — гомозиготный генотип GG; — гомозиготный генотип AA; — гетерозиготный генотип AG; числами — зоны фракций с соответствующей молекулярной массой в п.н., крайний справа — амплифицированный фрагмент без обработки рестриктазой.

Геногеографическая уникальность изменчивости системы полиморфизма Gly180Arg в гене *ABCC11* проявляется в максимальном размахе колебаний частот аллелей *A и *G в мировом масштабе. Так, аллель *A, кодирующий вариант ушной серы сухого типа (d) встречается почти в 100% или близок к фиксации в североазиатских и дальневосточных этнотерриториальных группах [11, 22]. Напротив, аллель *G, определяющий влажный вариант серы (w) распространен с абсолютной частотой — 100% (или близок к закреплению) в популяциях Африки к югу от Сахары, аборигенов Австралии, с весьма высокой частотой наблюдается в европейских популяциях, а также в некоторых популяциях американских индейцев. Обзор мировых данных, свидетельствующий о ясно выраженной клинальной изменчивости частот аллелей *A и *G как в меридиальном, так и в широтном направлениях [11, 22] позволяет более адекватно исследовать причины, обусловившие столь ярко выраженный географический градиент. Корреляции частоты аллеля, контролирующего сухой тип серы с характерными признаками этно-антропологической принадлежности: высокой степенью развития эпикантуса и концентрацией гаплотипа иммуноглобулина Gm*1,11,13, 15,16 достигают значительных величин ($r = 0,718$ и $r = 0,522$) [22]. Эти результаты свидетельствуют в пользу миграции древних монголоидов из одного центра.

В табл. 2 представлены результаты анализа частот аллелей в 4-м экзоне гена *ABCC11* (rs 17822931) на их однородность/гетерогенность в изученных популяциях.

Данные настоящего исследования, а также наши предшествующие результаты свидетельствуют о ярко проявляющемся характере географически направленной изменчивости частот аллелей ОНП в 4-м экзоне гена *ABCC11*. Представленные материалы соответствуют клинальной изменчивости диморфизма ушной серы по её консистенции. Градиент непрерывного возрастания доли аллеля *G в южном направлении может объясняться эволюционной адаптацией к сочетанному воздействию высокой среднегодовой температуры и относительной влажности [15]. При этом авторы полагают, что разные типы серы могут играть неодинаковую защитную роль при внедрении патогенных микроорганизмов в полость ушного канала. А priori это представляется вероятным и находит свое экспериментальное подтверждение, согласно которому, рассматриваемый экскрет несет биологически важную защитную функцию [20]. Полученные нами в дальнейшем экспериментальные данные согласуются с предшествующими разработками, подчеркивая наличие в ушной сере полиморфных вариантов липопротеинов и пероксидазы [2]. Ушная сера сухого типа отличается от экскрета влажного типа большим содержанием белка и меньшим — липидов. У людей с сухим типом серы по сравнению с лицами с влажным вариантом уровень холестерина в крови, а также средняя концентрация липидов оказались статистически значимо более низкими.

Таблица 1

Распределение численностей генотипов и частот аллелей Gly180Arg в гене *ABCC11* (rs17822931) в изученных этнотерриториальных группах

Популяция	n	Генотипы			Аллели		χ^2_{HW}
		AA	AG	GG	*A	*G	
Ханты Obs. Exp.	117	55 52,67	47 51,66	15 12,67	0,6709 ± 0,0307	0,3291 ± 0,0307	0,9529 p>0,05; df = 1
Ненцы Obs. Exp.	93	47 43,36	33 40,28	13 9,36	0,6828 ± 0,0341	0,3172 ± 0,0341	3,0412 p>0,05; df = 1
Калмыки (торгуды) Obs. Exp.	108	78 75,84	25 29,33	5 2,84	0,8380 ± 0,0251	0,1620 ± 0,0251	2,3526 p>0,05 df = 1

Примечание. AA, AG, GG — генотипы; Obs — наблюдаемая; Exp — ожидаемая численности; χ^2_{HW} — критерий на равновесие Харди–Вайнберга

Таблица 2

Характеристики достоверности различий между изученными популяциями в отношении частот аллелей Gly180Arg в 4-м экзоне гена *ABCC11* (rs 17822931) при использовании критерия χ^2

Аллель	Сравниваемые группы	Величина критерия χ^2
A	Ханты (Зап. Сибирь) — калмыки (торгуды)	16,78
A	Ненцы (Зап. Сибирь) — калмыки (торгуды)	13,44
*A	Ханты (З. Сибирь) — ненцы (З. Сибирь)	0,07

Примечание. χ^2 — критерий достоверности различий между сравниваемыми популяциями * — различия достоверны на уровне p > 0,05 при d.f. = 1

Напротив, средний уровень липидов у индивидов с влажной серой превышал этот показатель в подгруппе лиц с сухим экскретом [5]. Наконец, наличие наследственно обусловленного диморфизма по сегменту может быть связано с эффектом продолжительности жизни [3], так как установлены статистически значимые различия между репрезентативными выборками долгожителей и контролем в частотах аллеля *Segment*d* (0,531 и 0,398 соответственно) при $\chi^2 = 11,57$ на уровне p>0,05 при d.f. = 1.

Таким образом, идентифицирован ОНП, определяющий морфофункциональный тип ушной серы (*segment*) — 538GA (Gly180Arg. rs17822931). Выявлена положительная ассоциация между наличием влажного типа ушной серы и проявлением аксиллярного осмидроза, а также характером секреции молозива из молочной железы. ОНП (538G>A) в гене *ABCC11* представляется клиническим биомаркером для предсказания химиотерапевтического эффекта при лечении рака молочной железы.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что только дальнейшие исследования генетического полиморфизма *ABCC11*, возможно, прольют свет на этиологию специфических патологических состояний, связанных с генетическим полиморфизмом *ABCC11*, а также будут полезными для познания ряда нерешенных вопросов эволюционной истории *Homo sapiens*.

Список литературы

1. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. — М.: Изд-во МГУ, 1985, — 214 с.
2. Спицын В.А. Экологическая генетика человека. — М.: Наука, 2008. — 503 с.
3. Спицын В.А., Стакишайтис Д. Сопряженность генетического диморфизма ушной серы и уровня аполипопротеинов с атерогенезом и долголетием в популяции Литвы // Генетика, — 1993, — Т.29, — №2, — С. 334-341.
4. Beesley J., Johnatty S.E., Chen X., Spurdle A.B., Peterlongo P., Barile M. et al. No evidence for an association between the earwax associated polymorphism in *ABCC11* and breast cancer risk in Caucasian women // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2011. — V. 126. №1. — P. 235-239.
5. Bois E., Tchen P., Fribourg-Blanc A. Ear wax types, serum lipids and cholesterol in Amerindian tribes of Franch Guiana // *Clin. Genet.*, — 1978, — V. 13, №1, — P.105-108.
6. Bortfeld M., Rius M., Konig J., Herold-Mende C., Nies A.T., Keppler D. Human multidrug resistance protein 8 (MRPS/ABCC11), an apical efflux pump for steroid sulfates, is an axonal protein of CNS and peripheral nervous system // *Neuroscience.* — 2006. — V.137. №4. — P.1247-1257.
7. Chen Z.S., Guo Y., Belinsky M., Kotova E., Kruh G.D. Transport of bile acids, sulfated steroids, estradiol 17-beta-D-glucuronide, and leukotriene C4 by human multidrug resistance protein 8 (*ABCC11*) // *Mol. Pharmacol.* — 2005. V. 67. №2. P. 545-557.
8. Dean M, Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP binding cassette (ABC) transporter superfamily // *Genome Res.* 2001. V. 11. №7. P. 1156-1166.
9. Dillehay T.D. Tracking the first Americans // *Nature.* — 2003. — V. 425. №4. — P. 23-24.

10. Hess J., Lonergan I., Rozzelle A.A., Arneja J.S. Axillary osmidrosis in Apert syndrome: management with an arthroscopic shaver technique // *J. Craniofac. Surg.* — 2008. — V. 19. №4. — P. 1126-1130.
11. Ishikawa T., Toyoda Yu., Yoshiura K., Niikawa N. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion // *Frontiers in genetics.* — 2013. — V.3. Article 306. №4. — P.1-13].
12. Klein I., Sarkadi B., Varadi A. An inventory of the human ABC proteins // *Biochim. Biophys. Acta* — 1999. — V.1461. №2. — P. 237-262.
13. Lang T., Justenhoven C., Winter S., Baisch C., Hamann U., Harth V. et al. The earwax-associated SNP c.538G>A (G180R) in ABCC11 is not associated with breast cancer risk in Europeans // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2011. — V. 229. №1. — P. 993-999.
14. Matsunaga E. The dimorphism in human normal cerumen // *Ann. Hum. Genet.* — 1962. — V. 25. № 2. — P. 273-286.
15. McCullough J.M., Giles E. Human cerumen types in Mexico and New Guinea: a humidity-related polymorphism in «Mongoloid» peoples // *Nature (L.)*. — 1969. — V.226. № 5244. — P. 460-462.
16. Miura K., Yoshiura K., Miura S., Shimada T., Yamasaki K., Yoshida A. et al. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrums secretion from the mammary gland // *Hum. Genet.* — 2007. — V. 121. №5. — P. 631-633.
17. Ohashi J., Naka I., Tsuchiya N. The impact of natural selection on the ABCC11 SNP determining earwax type // *Mol. Biol. Evol.* — 2011. — V.28. №1. — P. 849-857.
18. Ota I., Sakurai A., Toyoda Y., Morita A., Sasaki T., Chishima T. et al. Association between breast cancer and wild-type allele of human ABC transporter ABCC11 // *Anticancer Res.* — 2010. — V.30. № 12. — P.5189-5194.
19. Petrakis N.L. Evidence against association between wet cerumen and breast cancer. *Lancet.*-1973. — V.1. №.41. — P. 1192-1193.
20. Petrakis N.L., Doherty M., Lee R.E. et al. Demonstration and implication of lysozyme and immunoglobulins in human ear wax // *Nature.* — 1971. — V.229. № 5280. — P.119-120.
21. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2003. — V.55. №1. — P. 3-29.
22. Spitsyn V.A. and Afanasyeva I.S. Genogeography of Hereditied Dimorphism of ear wax by its consistence // *Genetics (in Russian)*, — 1989, — V. XXV, № 10, — P. 1854-1860.
23. Toyoda Y., Sakurai A., Mitani Y., Nakashima M., Yoshiura K., Nakagawa H. et al. Earwax, osmidrosis, and breast cancer: who does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter ABCC11 gene determine earwax type // *FASEB J.* — 2009. — V.23. №6. — P. 2001-2013.
24. Uemura T. ABCC11/MRPS confers pemetrexed resistance in lung cancer // *Cancer Sci.* — 2010. — V.101, № 11. — P. 2404-2410.
25. Wu W.H., Ma S., Lin J. T., Tang Y. W., Fang R.H. Yeh F.L. Surgical treatment of axillary osmidrosis: an analysis of 343 cases // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1994. — V. 94. № 2. — P. 288-294.
26. Yoo W.M., Pae N.S., Lee S.J., Roh T.S., Chung S. and Tark K.S. Endoscopy-assisted ultrasonic surgical aspiration of axillary osmidrosis: a retrospective review of 896 consecutive patients from 1998 to 2004 // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* — 2006. — V.59. №9. — P. 978 — 982.
27. Yoshiura K., Kinoshita A., Ishida T., Ninokata A., Ishikawa T., Kaname T. et al. A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type // *Nat. Genet.* — 2006. — V.38. — P.324-330 [PubMed].