

УДК 618

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В ОРГАНИЗМЕ

Мерзлякова Н.Д., студентка 1 курса магистратуры экологического факультета

**Научный руководитель – Рассадина Е.В., к.б.н., доцент
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет**

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм, рак тела матки, рак шейки матки, рак яичников.

В статье представлены данные о роли полиморфизма генов цитокинов в формировании онкологических заболеваний женских репродуктивных органов. Изучено распределение генотипов полиморфных вариантов генов IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A).

POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES IN NEOPLASTIC PROCESSES IN THE BODY

Merzlyakova N. D.

Keywords: cytokines , polymorphism, uterine cancer, cervical cancer, ovarian cancer.

The article presents data on the role of polymorphism of cytokine genes in the formation of oncological diseases of female reproductive organs. The distribution of genotypes of polymorphic variants of the genes IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A).

Цитокинами называют пептиды, регулирующие интенсивность и длительность иммунного ответа, обладающие иммуномодулирующими свойствами, которые образуют сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей [6, 8].

Возникновение многих патологических изменений в организме связано с нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим важной задачей современной науки является изучение полиморфизма генов цитокинов. Это позволяет выявить предрасположенность и скорректировать патологический процесс у определенного человека с учетом индивидуальностей его генома, сведения о котором можно получить задолго до проявления заболевания, что позволяет предупредить развитие патологии [1,5].

По статистике злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из ведущих мест в мире. Многолетней тенденцией к росту обладают неоплазии женских репродуктивных органов: шейки матки, тела матки и яичников. В

России более 30% от всех ЗНО приходится на репродуктивную систему. Среди многочисленных факторов, приводящих к раку, особая роль отводится цитокинам, вовлеченных в системный воспалительный процесс. [1].

Нарушения в работе цитокиновой системы, приводящее к развитию опухоли, может быть вызвано мутацией в генах, кодирующих цитокины и их рецепторы, меняя их экспрессию [4].

Впервые у жителей Ульяновской области типированы аллельные варианты генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A).

Цель: изучение полиморфизма генов цитокинов при неопластических процессах

Материалы и методы: В контрольную группу вошли 50 почти здоровых женщин отрицающих онкогинекологическую наследственную отягощенность.

В экспериментальную группу вошли пациентки Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, проходившие лечение с 2014 по 2016 г. с диагнозами «рак яичников» (n=60), «рак шейки матки» (n=50), «рак тела матки» (n=50). Возраст больных раком яичников составляет 45-70 лет, раком шейки матки – 35-60 лет, раком тела матки – 45-60 лет.

Выделение ДНК из буккального эпителия здоровых женщин проводилось сорбентным методом (набор «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» ООО ДНК-Технология). Выделение ДНК из лейкоцитов крови больных производилось набором «ДНК-экспресс кровь».

Типирование аллельных вариантов генов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени по кривым плавления (PCR-Rt) (амплификатор CFX96 BIORAD USA).

Для оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга (HWE) и для сравнения частот генотипов аллелей использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с изучаемой патологией судили по величине отношения шансов (OR 95% CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StartSoft. USA), а так же on-line калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты:

Для исследования роли полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в развитии ЗНО женских репродуктивных органов был проведен сравнительный анализ частот генотипов следующих цитокинов: IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A). у доноров и женщин с онкопатологиями.

Сравнение частот T-31C IL-1 β генотипа в группах больных раком тела матки и практически здоровых женщин выявило статистически значимое повышение частоты генотипа C-31C в группе больных раком тела матки (OR = 6.15; $p = 0.03$). Значение OR>1 сопряжено с риском развития заболевания.

В ходе исследования выявлено, что в группе больных раком яичников носительство генотипа T-31T IL-1 β достоверно выше, чем у здоровых женщин (OR = 1.57; p = 0.86).

У женщин с раком яичников выявлена тенденция к повышению частоты встречаемости гетерозиготного генотипа G-308A для цитокина TNF- α (G-308A) (OR = 1.13; p = 0.54).

Для цитокина IL-17A (G-197A) были выявлены достоверные различия (OR = 2.13; p = 0.64) между здоровыми женщинами и пациентками с онкопатологией только в группе больных с раком шейки матки. С данным заболеванием ассоциирован полиморфизм A-197A, что отличается от результатов других авторов, изучающих данную патологию в европейской популяции женщин. Так по данным Тугуз (2013) с ЗНО женских репродуктивных органов ассоциирован генотип G-197G гена IL-17A [7]. Подобное различие можно объяснить гетерогенностью нашей выборки.

Для C-589T полиморфизма IL-4 подтверждена ассоциированность генотипа T-589T у женщин с раком шейки матки (OR = 3.33; p = 0.13).

В ходе исследования была выявлена тенденция к повышению частоты встречаемости генотипа T-589T гена IL-4 у женщин с раком яичников (OR = 2.57; p = 0.35). В работе, проведенной Анохиной и другими было установлено, что со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов ассоциирована аллель 589T IL-4 [2]. Эти данные подтверждают наши результаты.

На данном этапе исследования не выявлена ассоциированность полиморфизмов G-1082A и C592A гена IL-10 с ЗНО женских репродуктивных органов в связи с гетерогенностью выборки.

Полученные нами результаты являются пилотными и предполагают дальнейшие исследования с целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с рисками заболевания раком шейки и тела матки, раком яичников.

Выводы: 1. У женщин с раком шейки матки определены статистически значимые однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов TNF- α (G-308G), IL-17A (A-197A), IL-4 (T-589T).

2. Выявлено носительство генотипа C-31C гена IL-1 β и генотипа G-308G гена TNF- α в группе женщин с раком тела матки.

3. Установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы генов IL-1 β (T-31T), TNF- α (G-308A) и IL-4 (T-589T) ассоциированы с раком яичников.

Библиографический список

1. Анохина Е.Н. 1082G/A, 819C/T, 592C/A полиморфизмы промоторного региона гена интерлейкина-10 и их ассоциация со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов / Е.Н. Анохина [и др.] // Вестник Адыгейского Государственного университета. – 2013. – №1. – С.87-92.

2. Анохина, Е.Н. Ассоциация полиморфизмов генов IL-4, IL-2 со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов /

Е.Н.Анохина [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2014. – №1. – С. 54-58.

3. Биджиева, Б.А. Исследование генетического полиморфизма цитокинов у больных раком шейки матки / Б. А. Биджиева [и др.] // Кремлевская медицина, Клинический вестник. – 2007. – №3. – С.63-64.

4. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.4, №2. – С. 1-12.

5. Ризванова Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – №6. – С.41-43.

6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции /А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С.16-22.

7. Тугуз, А. Р. Локусная гетерогенность генов IL-17A (G197) И IL-17F (161ARG) при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов / А. Р. Тугуз [и др.] // Иммунология. – 2013. – № 3. – С. 152-155.

8. Цыган В.Н. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской Военно-Морской Академии. – 2010. – №2. – С. 211-219.