

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Е.В. Воробьева, Э.М. Васильева, Г.Ф. Галикеева, В.Ю. Горбунова

**Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акмиллы,
кафедра генетики, г. Уфа, Россия**

Воробьева Елена Владимировна,
доцент кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Октябрьской революции, д. За,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Васильева Эльвира Мансуровна,
ст. преподаватель кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа,
ул. Октябрьской революции, д. За,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: vemgen@gmail.com

Галикеева Гузель Фанилевна,
ст. преподаватель кафедры генетики БГПУ,
450000, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Октябрьской революции, д. За,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Горбунова Валентина Юрьевна,
профессор кафедры генетики БГПУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан,
г. Уфа, ул. Октябрьской революции, д. За,
тел. 8 (347) 272-87-42,
e-mail: obg_bspu@mail.ru

Установлена взаимосвязь полиморфных локусов генов цитокинового профиля с показателями спонтанной продукции цитокинов. Выявлены сочетания генотипов семейства интерлейкин-1, имеющих функциональную и адаптивную значимость: «непротективные» аллели (*E2/*II/*C) в генах семейства интерлейкина-1 достоверно чаще встречаются у онкологических больных с «рисковыми» аллелями в гене супрессора опухоли - TP53. Выявлено, что у онкобольных в генотипе сочетаются «непротективные» аллели не только в гене NQO1, но и в изученных генах семейства интерлейкин-1.

Ключевые слова: цитокины, онкосупрессор, сывороточные показатели цитокинов, генетическое типирование.

MOLECULAR GENETICS STUDY FUNCTIONING POLYMORPHIC GENE VARIANTS CYTOKINE NETWORK AND BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS FOR CANCER

E.V. Vorobyeva, E.M. Vasilyeva, G.F. Galikeeva, V.Y. Gorbunova

M. Akmula's Baskortostan State Pedagogical University, Chair of Genetics, Ufa, Russia

The interrelation of polymorphic loci genes cytokine profile with indicators spontaneous cytokine production exists. Combination of genotypes identified family interleukin -1, and having functional significance adaptive "mutant" alleles (*E2/*II/*C) in the genes of the interleukin -1 was significantly more frequent in cancer patients "risk" alleles of the tumor suppressor gene - TP53. It's revealed that the cancer patients in the combined genotype "mutant" alleles in the gene not only NQO1, but also genes of the interleukin -1 which were studied.

Keywords: cytokines, tumor suppressor gene, serum cytokines indices, genetic typing

Введение

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов [1,10]. Одной из важнейших функций цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем, при котором происходит модуляция как локальных, так и глобальных механизмов защиты. Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул жестко регулируется генетическими механизмами [9,10]. Генетически детерминированная дисрегуляция цитокинов ведет к инициации не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализированным нарушениям. Показано, что дисбаланс в продукции белков семейства IL-1 (IL-1 β /IL1RA/IL1RI) влияет на характер протекания воспалительных заболеваний и является одним из пусковых механизмов патологических процессов [4]. В последние десятилетия активно изучается роль цитокинов в регуляции состояний, связанных с развитием иммунопатологии: острых и хронических воспалительных процессов инфекционной природы, аутоиммунных реакций и различных проявлений аллергии. Особый интерес вызывает вопрос о влиянии цитокинов на процесс неопластической трансформации клеток. Имеется достаточно подтверждений тому, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухоли, ее прогрессирования и метастазирования [18,21,29,37,41,32]. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются такие цитокины, как IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, α -TNF и др. Для ряда онкологических заболеваний показана взаимосвязь между концентрацией цитокинов в сыворотке крови и агрессивностью течения, метастатическим потенциалом и риском развития рецидивов [23,40].

На функционирование системы цитокинов могут влиять ксенобиотики, образующие реактивные метаболиты в ходе биотрансформации, которые могут выступать в роли аутоантигенов, вызывающих клеточный или гуморальный иммунный ответ [8].

В настоящее время, для определения степени напряженности регуляторных механизмов иммунного ответа в клинической практике проводится оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови, что лишь констатирует сам факт её повышения или понижения у данного индивида, без учета его генетической конституции. В связи с этим, возрастает необходимость исследования индивидуального генетического профиля, соответствующего его иммунному статусу, что определит направление превентивной и предиктивной корректировки образа жизни каждого человека. Поэтому имеется настоятельная необходимость изучения функционирования полиморфных вариантов генов цитокинового каскада не только семейства интерлейкина-1, но и других цитокинов про- и противовоспалительного ряда, а также генов, регулирующих систему био-

трансформации ксенобиотиков в норме и при патологических состояниях.

Цель исследования

Комплексный анализ содержания цитокинов в сыворотке крови при различных сочетаниях аллелей генов цитокинового каскада и системы биотрансформации ксенобиотиков в норме и при онкопатологии.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 1180 человек в возрасте от 18 до 72 лет (медиана 30,57), проживающих в Республике Башкортостан. Среди них: 816 здоровых индивидов без отягощенного онкологического анамнеза и 364 онкологических больных, находившихся на стационарном лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ Республики Башкортостан. У 212 обследованных обнаружен рак молочной железы (РМЖ), у 152 выявлены злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В исследование включены индивиды с различными стадиями заболевания, соответствующих по клинико-морфологической (TNM) классификации опухолей: T1-4N0-2M0.

Группа сравнения для анализа распределения частот генотипов и аллелей гена BRCA1 (rs803357629, rs1799966) была сформирована из числа здоровых индивидов без семейного онкологического анамнеза (816 человек), являющихся носителями нормальных аллелей гена TP53 (280 человек).

Для выделения ДНК из цельной венозной крови использовали стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции. Выделение ДНК из опухолевой ткани проводили с использованием наборов фирмы «Fermentas». Генотипирование полиморфных локусов исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) и рестрикционным анализом с последующим электрофорезом фрагментов ДНК в 7% полиакриламидном геле. Окрашивание гелей проводили раствором этидия бромида (1%), последующую визуализацию с помощью видеогель-документирующей системы (Gel Imager). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови здоровых индивидов и больных раком молочной железы (стадии T1-3N0-2M0) измеряли иммуноферментным методом с использованием реактивов ЗАО «Вектор-бест» (Новосибирск). Сыворотка крови взята до проведения операции по удалению опухоли и через 14 дней после проведения операции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия между параметрами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения статистических параметров использовались программы MS Excel и Statistica 6.0. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) проводили с использованием статистического пакета SPSS, версия 13.0. При анализе межгенных взаимодействий

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса 1 у больных РМЖ до операции и здоровых индивидов

Показатели	Больные РМЖ					Здоровые					p
	n	Xmin	Xmax	±m	δ	n	Xmin	Xmax	±m	δ	
IL-1β	44	0,4	8,5	2,5±0,21	1,4	56	0,56	9,97	3,8±0,28	2,1	<0,0001
IL1RA	44	101,2	3449,7	1031,43±75,71	502	56	0	767	215±23,8	178	0,01
IL2	44	0	6,54	1,26±0,06	0,4	56	0	85,6	9,6±0,6	4,5	<0,0001
IL4	44	0	5,51	1,3±0,09	0,6	56	0	6,26	1,8±0,06	0,5	<0,0001
IL6	44	0,8	115	25±1,96	13	56	0	8,21	11,3±0,52	3,9	<0,0001
IL10	44	0	70	22,8±1,85	12,3	56	0	48	10,3±0,6	4,5	<0,0001
α-TNF	44	0	7,5	3,62±0,22	1,5	56	0	7,78	1,86±0,09	0,7	<0,0001
CRP	44	0,1	1,44	1,2±0,18	0,3	56	0,05	11,09	2,6±0,12	0,9	0,01

Примечание: 1 - значение клинической нормы продукции цитокинов приведены в таблице 2

использовали метод моделирования ген-генных и ген-средовых взаимодействий с помощью непараметрической программы MDR - Multifactor-Dimensionality Reduction.

Результаты и обсуждение

При оценке спонтанной продукции цитокинов в группе условно здоровых лиц, проживающих в Республике Башкортостан, выявлены различия по концентрации IL-1β в сыворотке крови относительно клинической нормы. У части здоровых индивидов выявлено повышение концентраций IL-1β, IL6 и α-TNF (таблица 1). Причем, высокая концентрация интерлейкина-1β в сыворотке крови обуславливает высокие уровни других провоспалительных медиаторов - IL6 и α-TNF, так как они синергидно участвуют в иммуно-воспалительном ответе [13, 14, 22].

Анализ содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных РМЖ показывает достоверное изменение их уровня по сравнению со здоровыми (таблица 1).

Так, выявлена повышенная продукция IL6, IL10, α-TNF и IL1RA у больных РМЖ. Полученные результаты вполне адекватно согласуются с данными других исследователей [17,38], показавших ассоциацию этих изменений с ростом и ангиогенезом опухоли.

В послеоперационный период не выявлено динамики концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных РМЖ.

Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов со средними значениями количественных показателей цитокинов (ANOVA)

У здоровых индивидов обнаружена ассоциация повышенной концентрации IL-1β с аллелем *E2 гена интерлейкина IL-1β (p=0,001, рис. 1) и ассоциация низких значений IL-1β с аллелем I гена рецепторно-антагониста (p=0,005).

Выявлено также влияние не только соответствующего гена, но и комплекса генов цитокинов близкой или противоположной функциональной направленности на концентрацию цитокинов в сыворотке крови.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокиновой системы у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией

При сравнении здоровых индивидов без отягощенного онкологического анамнеза и больными мы не акцентировали внимание на видах рака, его стадии и локализации, так как рассматривали группу лиц с онкопатологией как вариант срыва адаптационного механизма. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1143634 в гене IL-1β выявил достоверное повышение частоты гомозиготного генотипа E2E2 (p=0,05, $\chi^2=3,81$, рис. 2) и аллеля *E2 (p=0,006, $\chi^2=7,65$) в группе онкобольных.

При типировании по минисателлиту в гене рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL1RA), у онкологических больных достоверно чаще встречается генотип IL-1RA *II/*II с частотой 24,39% (p=0,0005, $\chi^2=36,24$) и аллель IL-1RA*II с частотой 51,83% (p=0,0005, $\chi^2=22$). Согласно литературным данным, по аллелю IL1RA*II отмечается увеличение продукции IL1RA in vitro и in vivo [19,26] и кроме этого, наличие аллеля IL1RA*II ассоциируют с повышением продукции IL-1β in vitro. Некоторые авторы рассматривают носительство аллеля IL1RA*II как генетическую детерминанту в развитии онкологических заболеваний, в частности, рака шейки матки [34], рака яичников [39] и рака молочной железы [24].

Также выявлены статистически значимые различия между группой здоровых индивидов и онкобольными по полиморфному локусу rs1800796 в промоторной области гена интерлейкина-6 (IL6). Генотип GC встречается достоверно чаще в группе онкобольных (p=0,0005, $\chi^2=30,25$). Исходя из литературных данных, носители аллеля *C гена IL6 обладают более высокой продукцией провоспалительного интерлейкина-6 [16]. В свою очередь, IL-6, являясь мощным ростовым и дифференцировочным фактором В-клеток, обладает также и ангиогенным действием, играет важную роль не только в росте опухолевых клеток при различных онкопатологиях [17,20,25,27], но и усиливает метастазирование опухолевых клеток [2,11,31].

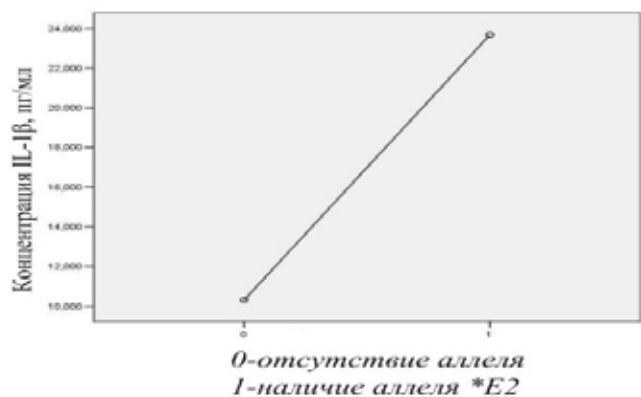


Рис. 1. Ассоциация повышенной концентрации IL-1 β с аллелем *E2 гена IL-1 β

Анализ межгенных взаимодействий

Анализ ассоциации отдельных полиморфных вариантов генов, вовлеченных в контроль многофакторных заболеваний, не дает достаточно полного представления о механизмах формирования наследственной предрасположенности. Поэтому было проведено моделирование ген-генных взаимодействий для трех полиморфных локусов в генах семейства IL-1 (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047) с помощью непараметрической программы GMDR. Обнаружены статистически значимые двух- и трехлокусные модели (рис. 3).

В двухлокусной модели (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR)) в группе онкобольных достоверно чаще встречаются следующие сочетания генотипов: E1E1/II II ($\chi^2=10,68$, $p=0,0019$); E1E2/II II ($\chi^2=6,72$, $p=0,01$); E2E2/I II ($\chi^2=6,82$, $p=0,0098$). В трехлокусной модели (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)) в группе онкобольных выявлено достоверное повышение частоты сочетания генотипов E1E1//II/II//TC ($\chi^2=6,84$, $p=0,0097$).

Полученные данные свидетельствуют о важной роли генов цитокинового каскада, в частности генов семейства интерлейкин-1, так как именно интерлейкин-1 является ключевым цитокином как в регуляции воспалительного процесса, так и при пролиферации и апоптозе [12,13].

Анализ сочетаний генотипов по генам семейства IL-1 и их влияние на концентрацию цитокинов в сыворотке крови

Для понимания закономерностей функционирования цитокиновой системы в качестве контроля были взяты индивиды, являющиеся носителями «протективных» генотипов E1E1//I/I//TT полиморфных вариантов генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)). У данных индивидов цитокины и белок острой фазы С-реактивный белок (CRP) в сыворотке крови находятся в пределах физиологической нормы (таблица 2) и определяют гармоничное функционирование иммунной системы.

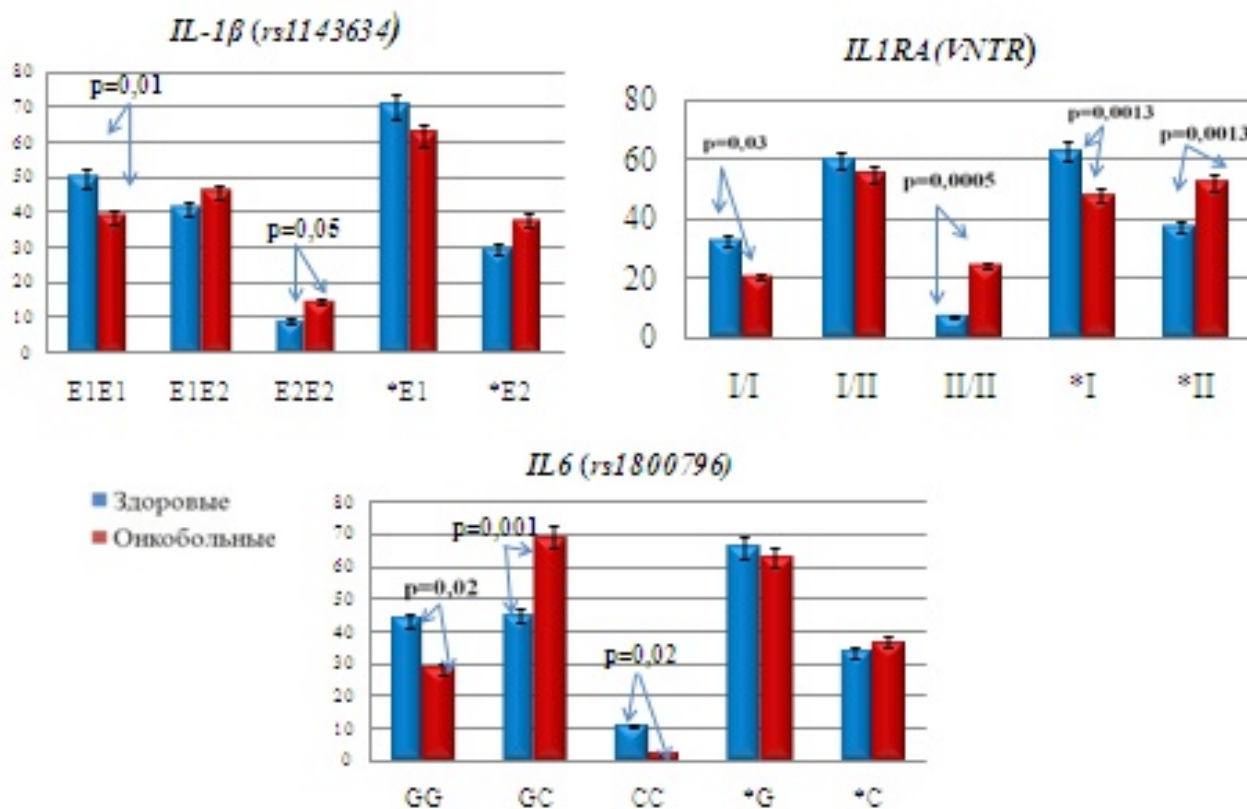


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокиновой системы у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией, %

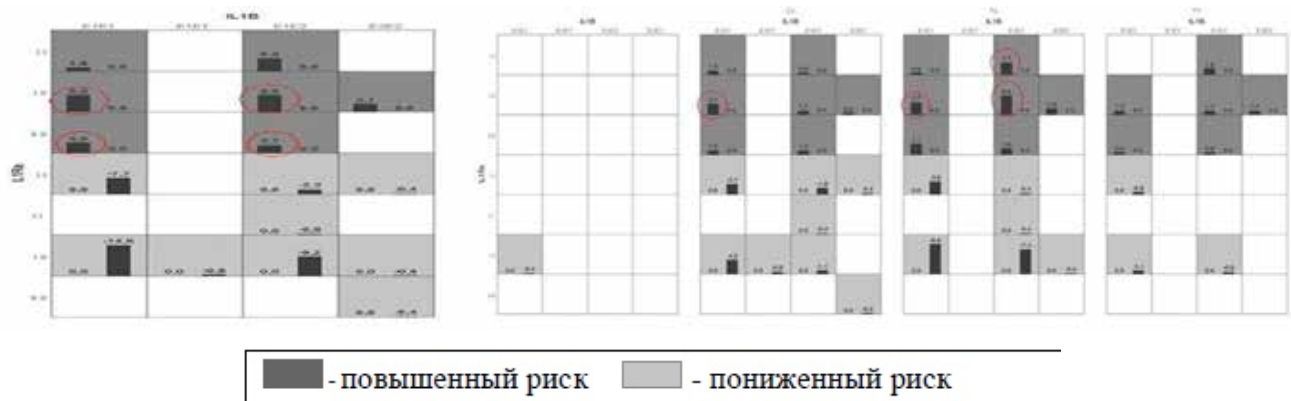


Рис. 3. Комбинации генотипов полиморфных локусов генов (*IL-1β* (rs1143634), *IL1Ra* (VNTR), *IL1RI* (rs2287047), 1-й столбик в квадрате – онкобольные, 2-й столбик – группа здоровых индивидов

Таблица 2

Концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и белка острой фазы – CRP в сыворотке крови у носителей различных сочетаний генотипов, в пг/мл

Показатели	Значения в норме, пг/мл	E1E1//I/I//TT		E1E1//I/II//TC		E1E2//I/II//TC	
		±m	δ	±m	δ	±m	δ
IL-1β	0-11	8,71±2,56	5,73	45,07±6,53	14,58	48,82±9,3	23,79
IL1RA	50-1000	443,72±111,42	248,47	479,82±123	275,69	526,52±93,5	231
IL2	0-10	3,31±1	2,23	6,31±2,1	5,52	2,54±0,7	1,78
IL4	0-4	1,16±0,43	0,97	1,08±0,2	0,46	1,16±0,23	0,52
IL6	0-10	1,57±0,47	1,05	343,27±118	286,2	338,13±40,9	91,4
IL10	0-20	5,86±1,8	4,07	7,97±3,13	7	9,3±1,3	3
α-TNF	0-6	0,89±0,21	0,48	24,8±1,31	2,93	29,25±5,7	17,2
CRP	0-5	1,32±0,8	1,84	0,35±0,1	0,24	1,32±0,3	0,77

Показано, что при ряде других сочетаний генотипов у здоровых индивидов (рис.4) наблюдается повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL6, α-TNF) в сыворотке крови в несколько раз. Например, при сочетании генотипов E1E1//I/II//TC, имеющих два «непротективных» аллеля (высокопродуцирующий аллель *IL1RA**II рецепторного антагониста интерлейкина-1 и аллель *C в гене рецептора интерлейкина-1, приводящий к изменениям в конформации белка рецептора) выявлены высокие значения. При анализе сочетаний генотипов трех изученных генов семейства интерлейкин-1 (*IL-1β* (rs1143634), *IL1Ra* (VNTR), *IL1RI* (rs2287047) в группе онкологических больных выявлен 21 вариант из 27 возможных, а у здоровых индивидов – 13 сочетаний. В группе онкобольных наблюдается достоверное повышение частоты сочетаний генотипов E1E1//II/II//TC ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$). А в группе здоровых индивидов частота сочетания «протективных» генотипов E1E1//I/I//TT достоверно выше ($\chi^2=3,43$, $p=0,06$).

У носителей трех «непротективных» аллелей E1E2//I/II//TC также отмечается повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL6, α-TNF) в сыворотке крови в несколько раз. Носительство одного или нескольких «непротективных» аллелей любого из изученных генов приводит

к изменению фоновых концентраций IL-1β и других провоспалительных цитокинов (IL6, α-TNF).

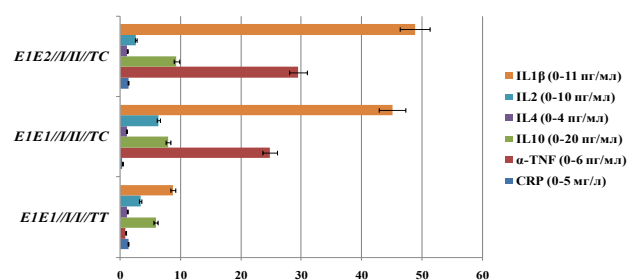


Рис. 4. Концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и белка острой фазы – CRP в сыворотке крови у носителей различных сочетаний генотипов, в пг/мл

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков у здоровых индивидов и в группе с онкопатологией

Исследование полиморфных локусов rs1800566 и rs1131341 в гене NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы (NQO1) в выборке онкобольных и контроле показало статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей. У здоровых инди-

видов отмечена повышенная частота гомозиготного генотипа CC (rs1131341, $p=0,001$, $\chi^2=12,98$), тогда как гомозиготный генотип, несущий «непротективные» аллели TT ($p=0,001$, $\chi^2=12,23$) встречался достоверно чаще в группе онкобольных. Кроме того, у онкобольных в сравнении с контролем отмечено повышение частоты «непротективного» аллеля *T ($p=0,001$, $\chi^2=12,23$). Согласно данным литературы, NQO1 кодирует фермент, метаболизирующий многие ксенобиотики, а также предотвращает образование свободных радикалов, защищая клетку от окислительного стресса [35, 36]. Носительство аллеля NQO1*T (rs1800566) характеризуется практически полным отсутствием ферментативной активности, а аллеля NQO1*T (rs1131341) - снижением активности фермента на 25 % [33]. В результате снижения ферментативной активности происходит накопление метаболитов, проявляющих себя в качестве аутоантигенов.

Исходя из этого, нами проанализированы сочетания аллелей генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)) в группе больных РМЖ, являющихся носителями «непротективных» генотипов по полиморфным вариантам (rs1800566; rs1131341) гена NQO1 (рис. 5).

Таким образом, выявлено, что у онкобольных в генотипе сочетаются «непротективные» аллели не только в гене NQO1, но и в изученных генах семейства интерлейкин-1.

Анализ сочетаний генотипов полиморфных локусов в генах семейства интерлейкин-1 и TP53

В лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры генетики БГПУ им. М.Акумуллы были изучены три полиморфных варианта (rs1042522, rs1625895, Ins16bp) гена-онкосупрессора TP53 и было показано, что у онкобольных достоверно чаще, чем у здоровых, встречаются «рисковые» аллели гена TP53, что согласуется с литературными данными [3, 5, 28, 42]. В разных популяциях активность белка p53 в значительной степени модифицирована генетическим полиморфизмом. Наиболее значимыми и хорошо изученными являются три полиморфных варианта (rs1042522, rs1625895, Ins16bp) гена TP53: точечная замена гуанина на цитозин в 72-м кодоне 4-го экзона (rs1042522, Arg72Pro), в зависимости от того, какой аминокислотный остаток находится в положении 72 полипептидной цепи белка p53, меняется способность p53 запускать апоптоз.

Белок p53 с остатком Arg в положении 72 более эффективно вызывает индукцию апоптоза, чем белок, содержащий аминокислотный остаток пролин [15]; полиморфный локус в 6-м интроне (rs1625895) и инсерция/делеция 16 п.н. в 3-м интроне изменяют «дозу» гена, таким образом, влияя на активность белка p53 [43].

Исходя из этого, мы проанализировали характер распределения частот генотипов трех изученных генов семейства интерлейкин-1 (IL-1 β (rs1143634),

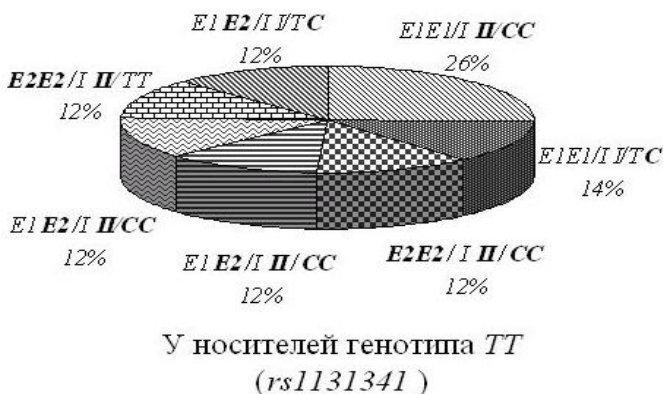


Рис. 5. Распределение частот генотипов по локусам IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047) у носителей «непротективных» аллелей гена NQO1, %

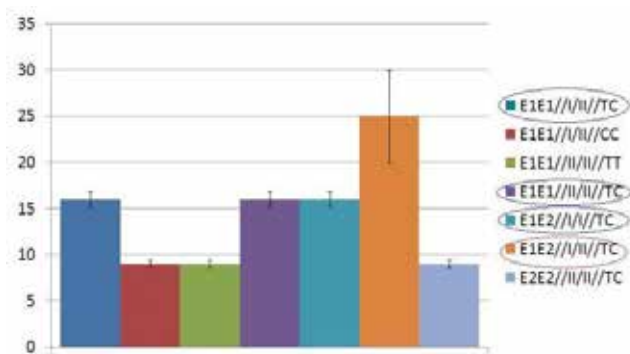


Рис. 6. Распределение частот сочетаний генотипов IL-1 β /IL1RA/IL1RI у носителей генотипа Pro/Pro по гену TP53 у онкобольных, %

IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047)) в группе больных РМЖ, являющихся носителями генотипа Pro/Pro гена TP53 (rs1042522, Arg72Pro). Было обнаружено 7 сочетаний из 27 возможных (рис. 6). На долю сочетания генотипов E1E2//I/II//TC приходилось 25%, сочетания генотипов E1E1//I/II//TC, E1E1//II/II//TC, и E1E2//I/I//TC встречались с частотой 16,6% каждый и с частотой по 9% - сочетания E1E1//I/II//CC, E1E1//II/II//TT и E2E2//II/II//TC.

Выводы

1. Установлено, что у больных РМЖ в до- и послеоперационном периоде достоверно понижено содержание противовоспалительного цитокина IL4 ($p<0,0001$), достоверно повышен уровень IL1RA ($p=0,01$) и IL6 ($p<0,0001$) в сыворотке крови.

2. На основании сравнительного анализа спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови показано, что нормальный цитокиновый профиль наблюдается только у гомозигот E1E1//I/I//TT по аллелям генов семейства интерлейкина 1: IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR 2 интрона), IL1RI (rs2287047).

3. Выявлено две модели межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов семейства интерлейкина-1: двухлокусная (IL-1 β (rs1143634)/IL1Ra (VNTR) E1E1//II II ($p=0,0019$), E1E2//II II ($p=0,01$), E2E2//I II ($p=0,0098$) и трехлокусная (IL-1 β (rs1143634)/IL1Ra(VNTR)/IL1RI(rs2287047) – E1E1//II//II//TC ($p=0,0097$).

4. Установлено, что у онкобольных сочетаются в генотипе от 6 до 10 (*G rs1048943;*T rs1800566, rs1131341; *E2 rs1143634; *II VNTR (IL1RA); *C rs2287047; *B2 VNTR (IL4); *A rs1800629; *m rs1042522; *Pro rs1625895)) «непротективных» аллелей в генах цитокинового каскада и биотрансформации ксенобиотиков, в том числе у всех онкобольных встречаются «непротективные» аллели сразу по двум полиморфным локусам в гене NQO1.

5. Выявлено, что гомозиготные генотипы по «протективным» аллелям *E1/*I/*T генов семейства интерлейкин-1: IL-1 β (rs1143634), IL1Ra (VNTR), IL1RI (rs2287047) встречаются только у здоровых индивидов с «протективными» аллелями (*Arg (rs1042522), *w (rs1625895), *180 (Ins 16bp)) в гене TP53. Сочетание «непротективных» аллелей (*E2/*II/*C) в генах семейства интерлейкина-1 достоверно чаще ($p=0,0034$) встречается у онкологических больных.

Список литературы

1. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. - 2000. - №10. - С. 27–37.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. - 2009. - Т.11. - №2. - С. 86–93.
3. Галикеева Г.Ф., Васильева Э.М., Каюмова Л.Р. и др. Анализ полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1и p53 у больных раком молочной железы // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2009. - Т. 4. - С. 659–661.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. - 2005. - №5. - С. 10–12.
5. Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Слонимская Е.М., Малиновская Е.А., Бабышкина Н.Н., Стегний В.Н., Белявская В.А., Воевода М.И., Чердынцева Н.В. Изучение взаимосвязи Arg72Pro полиморфизма и соматических мутаций гена TP53 у больных раком молочной железы // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. - Новосибирск: Альфа Виста, 2009. - Вып. 13. - С. 66–74.
6. Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н. и др. Мутации в гене-супрессоре TP53 и их связь с

особенностями клинического течения рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №2. - С. 32–36.

7. Курчанов Н.А. Генетика человека с основами общей генетики // СпецЛит. - 2009. - С. 191.

8. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к БА и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. - 2000. - №12. - С. 36–41.

9. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Альтернативный сплайсинг в формировании полиморфной структуры системы цитокинов. - Новосибирск: Наука, 2004. - 324 с.

10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1. - №1. - С. 9–16.

11. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. 2007. - Т.8. - №4. - С. 211–218.

12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы // СПб.: Наука, 2000. С. 27–29.

13. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. - 1999. - №5. - С. 28–32.

14. Aggarwal B., Pocsik E. Cytokines: from clone to clinic // Arch. Biochem. Biophys. - 1992. - Vol. 292. - P. 335–345.

15. Bourdon J.C., Fernandes K., Murray-Zmijewski F. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity // Genes Dev. - 2005. – Vol. - 15. - №19(18). - P. 2122–2137.

16. Brull D.J., Montgomery H., Sanders J., Dhamriat S., Luong L., Rumley, Humphries S. Interleukin – 6 gene -174G.>C and -572 G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin – 6 levels after coronary artery bypass surgery // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2001. - Vol. 21. - P. 1458–1463.

17. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P, Rossi G. Cytokines in management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation // Curr Cancer Drug Targets. - 2009. - Vol. 9(8). - P. 888–903.

18. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer // Nature. - 2002. - Vol. 420 (6917). – P. 860–867.

19. Daly A.K., Day C.P., Donaldson P.T. Polymorphisms in Immunoregulatory Genes // Am J Pharmacogenomics. - 2002. - Vol. 2. - P. 13–23.

20. Drachenberg D.E., Elgamal A.A., Rowbotham R. Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer // Prostate. - 1999 Vol. 41. – P. 127–133.

21. Fidler I.I. The influence of organ microenvironment on the response of metastases to chemotherapy. In: Abstr Int Conf «Tumor microenvironment». - Israel: Tiberias, 1995. - P. 13.

22. Gantsev S.K., Gorbunova V.Y., Galikееva G.F., Vorobyeva E.V., Vasilyeva E.M., Rustamhanov R.A. Molecular Genetic Study of the Allelic State of the Cell Cycle Genes (TP53, BRCA1) and Features of the Regulation of the Cytokine Cascade in Breast Cancer // Journal of Cancer Research Updates. – 2013. – Vol. 2. – P. 211–219

23. Glas J., Torok H.P., Schneider A. et al. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - №23. - P. 4694-4700.
24. Grimm C, Kantelhardt E, Heinze G. et al. The prognostic value of four interleukin-1 gene polymorphisms in Caucasian women with breast cancer: a multicenter study // *BMC Cancer.* - 2009. - Vol. 6. - P.78.
25. Hoosein N., Abdul M., McCabe R. Clinical significance of elevation in neuroendocrine factors and interleukin-6 in metastatic prostate cancer // *Urol Oncol.* - 1995. - Vol. 1. - P. 246-251.
26. Hurme M, Helminen M. Resistance to human cytomegalovirus infection may be influenced by genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 receptor antagonist genes // *Scand J Infect Dis.* - 1998. - Vol. 30. - P. 447-456.
27. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas // *Nature.* - 1988. - Vol. 332. - P. 83-85.
28. Kinzler K. W., Vogelstein B. Life (and death) in a malignant tumour // *Nature.* - 1996. - Vol. 379. - P. 19-20.
29. Lee K. The biphasic role of the hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase, PHD2, in modulating tumor-forming potential // *Mol Cancer Res.* - 2008. - Vol. 6(5). - P. 829-842.
30. Lou W., Ni Z., Dyer K. Interleukin-6 induces prostate cancer cell growth accompanied by activation of stat3 signaling pathway // *Prostate.* - 2000. - Vol. 42. - P. 239-242.
31. Lu C., Rak J.W., Kerbel R.S. Interleukin-6 in progression of human solid tumors: transitional changes in the regulation of cell growth, apoptosis and angiogenesis // *Cancer J.* - 1997. - Vol. 10. - P. 256-261.
32. Mantovani A. Cancer-related inflammation // *Nature.* - 2008. - 454 (7203). - P.436-44.
33. Moran CJ, Joyce M, McAnena OJ. CDH1 associated gastric cancer: a report of a family and review of the literature // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2005. - Vol. 31. - P. 259-264.
34. Mustea A, Sehouli J, Könsgen D, Stengel D, Sofroni D, Lichtenegger W. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) polymorphism in women with cervical cancer // *Anticancer Res.* - 2003. - Vol. 23. - P. 1099-1102.
35. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular of human breast tumours // *Nature.* - 2000. - Vol. 406. - P. 747-752.
36. Pineda-Molina E., Lamas S. Nitric oxide as a regulator of gene expression: studies with the transcription factor proteins cJun and p50 // *Biofactors.* - 2001. - Vol. 15. - P. 113-115.
37. Porta C. Tumor promotion by tumor-associated macrophages // *Adv Exp Med Biol.* - 2007. - Vol. 604. - P. 67-86.
38. Sangaletti S, Tripodo C, Ratti C, et al. Oncogene-driven intrinsic inflammation induces leukocyte production of tumor necrosis factor that critically contributes to mammary carcinogenesis // *Cancer Res.* - 2010. - Vol. 70(20). - P. 7764-7775.
39. Sehouli J, Mustea A, Koensgen D, Lichtenegger W. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in epithelial ovarian cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2003. - Vol. 11. - P. 1205-1213.
40. Sivaparvathi M., R. Sawaya R., Wang S.W. et al. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // *Clin. Exp. Metastasis.* - 1995. - Vol.13 (1). - P. 49-56.
41. Tan T.T., Coussens L.M. Humoral immunity, inflammation and cancer // *Curr Opin Immunol.* - 2007. - Vol. 19 (2). - P.209-216
42. Weinberg R. A. How cancer arises // *Sci. Amer.* - 1996. - Vol. 275. - P. 32-41.
43. Whibley C., Pharoah P.D., Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications // *Nat. Rev. Cancer.* - 2009. - Vol. 9. - №2. - P. 95-107.