



ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ IL-6 И IL1B ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ

Ашурова У.А.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

✓ Резюме

В обзорной статье приведены сведения об изучении ассоциации полиморфизмов генов интерлейкинов IL-6 и IL1B при различных акушерско-гинекологических патологиях. В частности, рассмотрены вопросы мутаций в генах IL-6 и IL1B и их рецепторов у различных популяций при привычном не вынашивании беременности, преждевременных родах, эндометриозе, рака шейки матки. Выявлена ассоциация аллеля G гена IL1B с предрасположенностью к трем и более самопроизвольным выкидышам. У женщин с генотипом CC гена IL6 не выявлялся избыток андрогенов в отличие от женщин с генотипом GG. Также, выявлены некоторые гены-кандидаты, ответственные за риск развития других соматических патологий, таких как рак желудка, рак молочной железы, рака вульвы и др. Полученные результаты могут быть полезными в понимании молекулярных механизмов развития различных заболеваний, и разработки превентивных алгоритмов ведения пациенток с акушерско-гинекологическими патологиями.

Ключевые слова: полиморфизм генов, генетические мутации, интерлейкины, IL-6, IL1B.

TSITOKINLAR IL-6 VA IL1B GENLARINING POLIMORFIZMLARINI TURLI AKUSHERLIK VA GINEKOLOGIK PATOLOGIYALARDA ANIQLANISHI

Ashurova U.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Uzbekiston

✓ Rezyume

Maqolada interleykin IL-6 va IL1B genlarining polimorfizmlari assotsiatsiyatsilari turli hil akusherlik va ginekologik patologiyalarda o'rganilgan haqida ma'lumot berilgan. Xususan, takroriy abort, erta tug'ruq, endometrioz, bachadon bo'yni saratoni kabi kassaliklarida turli populyatsiyalarda IL-6 va IL1B genlari va ularning retseptorlarining mutatsiyalari ko'rib chiqilgan. IL1B genining G allelining uch yoki undan ortiq abortda moyilligi bilan bog'liqligi aniqlandi. IL6 genining CC genotipiga ega bo'lgan ayollarda, GG genotipiga ega bo'lgan ayollardan farqli o'laroq, androgenlarning ortiqcha miqdori aniqlanmadi. Shuningdek, oshqozon saratoni, ko'krak bezi saratoni, vulva saratoni va boshqalar kabi somatik kassaliklarni rivojlanish xavfi uchun mas'ul bo'lgan ba'zi nomzod genlar aniqlangan. Olingan natijalar turli kasalliklar rivojlanishining molekulyar mexanizmlarini tushunishda foydali bo'lishi mumkin, va akusherlik hamda ginekologik patologiyalari oldini olish choralari ishlab chiqarish uchun imkoniyat yaratiladi.

Kalit so'zlar: gen polimorfizmi, genetik mutatsiyalar, interleykinlar, IL-6, IL1B.

MANIFESTATIONS OF IL-6 AND IL1B CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN VARIOUS OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL PATHOLOGIES

U.A. Ashurova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

✓ *Resume*

In this review are shown obtained results from different studies on the association of polymorphisms of the interleukin IL-6 and IL1B genes in various obstetric and gynecological pathologies. Results of mutations in the IL-6 and IL1B genes and their receptors in various populations a connected with risk of missed abortion, premature labor, endometriosis and cervical cancer were gained. An association of the G allele of the IL1B gene with a predisposition to three or more spontaneous miscarriages was revealed. In women with the CC genotype of the IL6 gene, an excess of androgens was not detected, in contrast to women with the GG genotype. Also, some candidate genes have been identified that are responsible for the risk of developing other somatic diseases, such as stomach cancer, breast cancer, vulvar cancer, etc. The results obtained may be useful in understanding of the molecular mechanisms in the genesis of various diseases, and developing preventive algorithms for managing patients with obstetrical and gynecological pathologies.

Key words: *gene polymorphism, genetic mutations, interleukins, IL-6, IL1B.*

Актуальность

итокины являются продуктами иммунокомпетентных клеток, в то же время эти клетки сами служат мишенями для цитокинов [1]. Цитокины функционируют в качестве посредников межклеточных и межсистемных взаимодействий, участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма, которые на местном уровне запускают развитие воспаления. При несостоятельности местных защитных реакций цитокины способны запускать системное воспаление, что приводит к развитию острофазового ответа на уровне организма [2].

Цитокины, как продукты различных физико-химических реакций в организме человека в ответ на воспаление, играют важную роль в защите от вирусной инфекции [3]. Цитокины представляют собой небольшие (15–20 кДа) растворимые белки, которые передают сигналы в соседние клетки или передают сигналы в отдаленные органы. Большинство цитокинов связываются со специфическими рецепторами, через которые они передают межклеточные сигналы к своим клеткам-мишеням [4]. Цитокины играют разнообразные роли в регуляции иммунитета, развития, метаболизма, старения и рака [5]. В норме при беременности соблюдается оптимальный баланс провоспалительных (вырабатываемых Th1-клетками) и противовоспалительных (вырабатываемых Th2-клетками) цитокинов в фетоплацентарном комплексе [6]. Полиморфизм в генах цитокинов оказывает влияние на скорость транскрипции, стабильность или качество мРНК, а также функциональную активность белковых продуктов их экспрессии и имеет выраженную этническую специфику [7].

Вследствие чего, факт изучения генетических мутаций экспрессии гена интерлейкинов стал интересен большой группе исследователей с позиции прогнозирования акушерско-гинекологических патологий. Наиболее значимое внимание в изучении полиморфизмов генов интерлейкинов было уделено IL6 и IL1B.

Помимо воспаления, эти цитокины участвуют в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как канцерогенез, стимуляция костного метаболизма гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и остеопороз [5].

Многофункциональные цитокины, парадигму которых определяют члены семейства IL-6, проявляют функциональную плеiotропность и избыточность. Семейство IL-6 состоит из 10 лигандов и 9 рецепторов. Члены этого семейства цитокинов имеют общую структуру ядра и общий преобразователь сигнала в их рецепторном комплексе, который выполняет весьма разнообразные функции в организме. Среди членов семейства данных цитокинов, ось IL-6 и его рецептором IL-6R способствует прогрессированию ряда заболеваний, и ингибирование этой оси высокоэффективно при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, болезнь Кастлемана и синдром высвобождения цитокинов [8]. Кроме того, было идентифицировано несколько молекул, которые взаимодействуют с цитоплазматическими доменами этих рецепторов: семейство тирозинкиназ JAK и члены семейства STAT. Действительно, ингибиторы, нацеленные на сам IL-6, α -цепь IL-6R (IL-6R α) или белки семейства JAK, эффективны против различных иммунных нарушений [9]. IL-6 является наиболее ярким примером цитокина, имеющего отношение к воспалительным заболеваниям. В 1970-х годах группа исследователей во главе с

Кисимото первоначально идентифицировала IL-6 как растворимый белок, продуцируемый T-клетками, который активирует дифференцировку В-клеток в иммунной системе, в свою очередь этим продуцируют антитела. Соответственно, первоначально он был известен как фактор стимуляции В-клеток 2, именуемых затем как BSF-2 [10]. В 1986 г. в фибробластах были идентифицированы IFN- β 2 и белок массой 26 кДа; было показано, что они идентичны BSF-2 [11]. Одновременно была успешно клонирована кДНК гена BSF-2 человека [12]. Позже были клонированы гепатоцестимулирующий фактор и фактор роста плазмоцитомы, и также было продемонстрировано, что они представляют собой клетки класса IL-6, это отметило разнообразную биологическую активность белка [13]. Молекула была впервые обозначена как IL-6 в 1988 г. на конференции под названием «Регуляция острой фазы и иммунных реакций: новый цитокин» [14].

У человека были идентифицированы различные мутации в генах IL-6, членов его семейства и его рецепторов. Эти мутации проявляются как изменение либо фенотипа, либо функции организма [5].

Ген регулирующий синтез IL-6 у человека расположен и картирован на хромосоме 7p21-24 [15]. Обычный гуаниновый (G)/цитозиноновый (C) полиморфизм промотора IL6 в положении -174, который, как известно, влияет на экспрессию белка *in vivo* [16] был исследован при широком спектре заболеваний, включая множественную миелому [17], ишемическую болезнь сердца [18], эндометриоз [19], рак молочной железы [20], рак яичников [21], и воспалительные заболевания, такие как периодонтит [22], сепсис [23], опосредованную воспалением почечную недостаточность [24]. Общий полиморфизм IL6 был исследован и связан с различными состояниями и заболеваниями человека [25]. На сегодня, значительная база данных свидетельствует о том, что IL-6 синтезируется регулируемым образом в женских половых путях и тканях беременных с участием, также транс-сигнальных молекул, таких как sIL-6R и sgp130 [26,27]. Нарушение регуляции их функции связано с различными осложнениями беременности. Рагхупати и др. [28] обнаружили значительно более высокие концентрации IL-6 при нормальной беременности по сравнению с необъяснимыми рецидивирующими спонтанными абортами (RSA). Фон Вольф и др. [29], и Джаспер и соавт. [30] продемонстрировали снижение экспрессии мРНК гена IL-6 в средней секреторной и секреторной фазах менструального цикла, связанных с привычным невынашиванием. На продукцию и, следовательно, на концентрацию цитокинов может влиять генетический полиморфизм. В гене IL6 был известен полиморфизм -174G>C с потенциальной функциональной ролью. Исследования *in vitro* продемонстрировали влияние полиморфизма на мРНК IL-6 [31]. Было обнаружено, что уровни sIL6R в сыворотке значительно повышены во время беременности [32], а его концентрация в амниотической жидкости при преждевременных родах связана с гаплотипами рецептора IL6R [33]. Процесс имплантации эмбриона в материнский эндометрий и развития плаценты создает большие трудности для материнской иммунной системы. IL-6 и его сигнальные регуляторы обнаруживаются в матке в течение ее циклических изменений, а цитокин принимает активное участие в развитии ранних стадий беременности. IL-6 в избытке продуцируется эндометрием человека, эпителием и стромой в средней секреторной фазе во время имплантации. Некоторые результаты подтверждают важную роль IL-6 в развитии и функционировании плаценты посредством координации пролиферации, дифференцировки и секреторной функции трофобласта [34]. Некоторые данные, по китайской Ханьской популяции, также указывают на связь полиморфизма IL6 с повторными абортами, так как более низкий риск абортов у женщин-носителей генотипа -634GG или аллеля -634G (полиморфизм -174G>C крайне редко встречается в азиатской популяции) [35]. Аналогичные данные были обнаружены и в японской популяции группой Saijo et al. [36], которые сообщили о снижении риска привычного невынашивания беременности у носителей аллеля IL6 -634G. Кроме того, в исследованиях M. Drozdik et al. [37] выявлено, что у пациенток с различными видами абортов, независимо от их вида, т. е. замершей беременностью, неполным или полным выкидышем, характерны повышенные уровни циркулирующего IL-6, достигающие наиболее высоких значений в случае неполного аборта. Повышенные концентрации IL-6 в сыворотке могут отражать воспалительную реакцию при привычном невынашивании беременности, где цитокин играет ключевую роль [38]. Данные исследования M. Drozdik et al. [37] могут свидетельствовать о том, что интенсивность воспаления

дифференцирует в зависимости от вида аборта, т.е. замершую беременность, неполный выкидыш и угрозой прерывания беременности.

IL-6 кроме того, классифицируют как противовоспалительный цитокин Th-2. Имеющиеся данные предполагают корреляцию между полиморфизмом rs2228145:A>C гена рецептора IL6R и уровнями IL-6 в плазме [39,40], а также корреляцию между концентрацией IL-6 в амниотической жидкости и гаплотипом IL-6R. Однако нет сообщений о связи между полиморфизмом IL-6R и самопроизвольным выкидышем. Исследование M. Drozdziak et al. [37] засвидетельствовало о том, что полиморфизм IL6R rs2228145:A>C не связан со спонтанным выкидышем любого типа, т.е. замершим, неполным и полным выкидышем. Эти наблюдения требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Результаты их исследования лишь точно подтвердили роль IL-6 в самопроизвольном аборте независимо от его типа. Однако корреляции между полиморфизмом циркулирующих IL-6 и полиморфизмов генов IL-6, а также ассоциаций полиморфизмов IL-6 и IL-6R со спонтанным невынашиванием беременности не выявлено [37].

В исследовании A. Huber et al. [25], что касается беременности у человека, полиморфизм IL-6 был связан со спонтанными преждевременными родами, но не с привычным невынашиванием беременности. Этот факт, также подтвердило исследования M. Drozdziak et al. [37].

Самопроизвольный выкидыш может быть спровоцирован не только воздействием патогенов, но и зависеть от генетически контролируемой сложной цитокиновой регуляции иммунной системы женщины [6]. Имеются разные точки зрения на само понятие невынашивания беременности (НБ). Отечественные исследователи под НБ подразумевают два и более самопроизвольных выкидыша, тогда как зарубежные – три и более самопроизвольных выкидыша во время беременности [40]. Агаркова Т.А. и др. в своих работах изучали ассоциации полиморфизма в генах цитокинов в подгруппах женщин с двумя и с тремя и более самопроизвольными выкидышами [39].

Ассоциации полиморфизма генов IL1B, IL1RN, IL4, IL10 и TNFA у женщин с тремя и более самопроизвольными выкидышами также отсутствовали, за исключением полиморфизма гена IL6 (rs1800795). Выявлена ассоциация аллеля G с предрасположенностью к трем и более самопроизвольным выкидышам (OR = 2,10; 95%CI = [1,24-3,56]). Наблюдалась высокая частота встречаемости генотипа GG (46%) и низкая частота встречаемости генотипа CC (11%) у женщин с 3 и более самопроизвольными выкидышами. Частота встречаемости генотипа CC у женщин контрольной группы составила 24% и была сопоставима с таковой у здоровых женщин Западно-Сибирского региона (23,9%, P = 0,98) [34]. В результате проведенного исследования Агарковой Т.А. и др. обнаружены ассоциации аллеля 2R гена IL4 (VNTR интрон 3) с НБ у женщин (OR = 1,52, 95%CI = [1,08-2,14]; P-value (cor) = 0,05) и аллеля G гена IL6 (rs1800795) с тремя и более самопроизвольными выкидышами (OR = 2,10, 95%CI = [1,24-3,56]; P-value (cor) = 0,05) [33]. Согласно ставшему «классическим» представлению, перевес в сторону выработки Th1- клетками провоспалительных цитокинов (например, IL-1, TNF α , IL-6, INF и др.) на раннем этапе беременности сопровождается либо выкидышем, либо недостаточным внедрением трофобласта в материнские сосуды, ассоциированным с преэклампсией и задержкой развития плода [31]. Гордеева Л.А. и др. в своих работах обнаружили ассоциацию полиморфизма гена IL6 (-174 G > C), но не IL1B и TNFA с тремя самопроизвольными выкидышами у женщин [35]. Патология эндометрия, обусловленная гормональными нарушениями, не всегда определяется уровнем гормонов в крови [36]. Обнаружено, что полиморфизм гена IL6 (rs1800795) может оказывать влияние на развитие гиперандрогении у женщин. У женщин с генотипом CC гена IL6 не выявлялся избыток андрогенов в отличие от женщин с генотипом GG. У женщин с гиперандрогенией генотип GG коррелировал с высокими уровнями IL-6, 17-гидроксипрогестерона, кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке крови [17]. В то же время не так давно проведенный метаанализ показал, что полиморфизм гена IL6 (rs1800795) не ассоциирован с синдромом поликистозных яичников, но вариант С чаще наблюдался у женщин без СПКЯ [28].

При изучении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G-174C гена IL6 среди женщин с бесплодием без эндометриоза зарегистрировано преобладание генотипа GG (72,5 %), в то время как генотип GC и гомозиготный генотип по аллелю С встречались в 25,3 и 2,2% случаев соответственно. Результаты генотипирования аллельных вариантов гена IL6 у

больных с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, показали преобладание гомозиготного генотипа GG (47,6%) над гетерозиготным GC (35,2%) и гомозиготным CC (17,2%) генотипами [23]. Анализ секвенирования нового поколения показал, что мутации в гене IL11R человека вызывают синдром краниосиностоза, характеризующийся только бикоронарным синостозом с иногда пансиностозом, гипертелоризмом и другими симптомами [38]. Примечательно в этом отношении недавнее сообщение о двух пациентах с гомозиготными мутациями в гене IL-6R. У обоих пациентов были обнаружены дефекты острофазовых реакций и иммунных функций, тяжелые кожные инфекции и аллергические симптомы, такие как астма и атопический дерматит, с высоким уровнем сывороточного IgE и эозинофилией [39]. Эти наблюдения позволяют предположить, что передача сигналов IL-6 участвует в воспалении, самозащите и подавлении аллергических реакций [8].

Семейство интерлейкинов IL-1, включая IL-1a, IL-1b и антагонист рецептора IL-1, IL-1Ra, является важной частью врожденной иммунной системы [50]. IL-1a и IL-1b являются агонистами рецепторов IL-1 клеточной мембраны типа 1, тогда как IL-1Ra является конкурентным антагонистом. Оба вида интерлейкинов IL-1a и IL-1b, участвуют в воспалении и индуцируют экспрессию других провоспалительных генов, а также индуцируют синтез оксида азота NO. Кроме того, провоспалительные цитокины играют роль на ранних стадиях канцерогенеза, поскольку они могут индуцировать факторы роста опухолей и способствуют образованию активных интермедиатов кислорода [3].

IL-1Ra представляет собой противовоспалительный цитокин, который конкурентно связывается с рецептором IL-1 с почти такой же avidностью, что и IL-1b, но не инициирует передачу сигнала [30]. Многие ассоциативные исследования также предполагают генетическое влияние локуса IL1 на различные заболевания с воспалительным компонентом [21].

Ген IL1B располагается в регионе 2q13-q21 2-й хромосомы, содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т.е. имеют структурные варианты) и 9 интронов, в том числе 8 альтернативных. Ген имеет нетранслируемые области на 3'- и 5'-концах. Выявлен точечный маркер высокопродуцирующего варианта гена IL1B – полиморфизм C-511T (замена нуклеотида цитозина на тимин в регуляторной области гена). варианте -511T продукция IL-1 β повышена, что приводит к активации местных воспалительных реакций [22]. При изучении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма C511T гена IL1B было установлено, что среди женщин, страдающих бесплодием без эндометриоза, генотип CC встречался в 69,2 %, генотип CT – в 30,8 % случаев. При этом редкий аллель T полиморфизма C511T гена IL1B наблюдали лишь в 15,4 %, а аллель C – в 84,6 % случаев. Исследование распределения генотипов полиморфизма C511T гена IL1B у инфертильных пациенток, страдающих эндометриозом, позволило установить, что гетерозиготный генотип встречался в 35,9 % случаев: 48,3 % больных этой группы оказались гомозиготами по аллелю C, а генотип TT был обнаружен у 15,9 % обследованных. Следует также отметить, что у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием распределение генотипов ($\chi^2 = 19,74$; $p < 0,05$) и аллелей ($\chi^2 = 19,36$; $p < 0,05$) значительно отличалось от такового у пациенток только с бесплодием без эндометриоза: генотип TT и аллель T полиморфизма C511T гена IL1B встречались значительно чаще. Также, была выявлена положительная ассоциация эндометриоз-ассоциированного бесплодия с аллелем T (OR = 2,81) и с генотипом TT (OR = 35,11) полиморфизма C511T гена IL1B. Показано также, что протективным эффектом обладает аллель C (OR = 0,36) [32].

Гены IL-1B и IL-1RN (кодирующие IL-1b и IL-1Ra соответственно) расположены на хромосоме 2q14 в пределах области 360 kb. Два общих функциональных однонуклеотидных полиморфизма гена, то есть точечная мутация (SNP) были обнаружены в промоторной зоне гена IL-1B, одна замена T-C в положении -31 (rs16944) и другая замена C-T в положении -511 (rs1143627). Замена T-31C расположена в мотиве ТАТА-бокса IL-1B, что заметно влияет на связывание нескольких факторов транскрипции [54,55], и ранее уже было исследовано, что эти обе точечные мутации SNP влияют на транскриптивную активность интерлейкина IL-1B [24]. В работах Tarlow et al. установлено, что во втором интроне гена IL-1RN имеется переменное число тандемных повторов (VNTR) длиной 86-kb, и сообщается, что аллель IL1RN*2 (2 повтора) связано с повышенной продукцией IL-1b *in vitro* [3,15]. Локусы IL-1B -31 и -511 вносят вклад в риск развития рака желудка, связанного с *Helicobacter pylori*, в популяциях Шотландии и

Польши, что впоследствии было подтверждено в других этнических группах из США [51] и Португалии [13]. Что касается IL-1RN, то исследования у представителей европеоидной расы показали, что гомозиготное носительство аллеля IL1RN*2 было связано с повышенным риском рака желудка [3,21,33], однако эта связь не подтвердилась в таких же исследованиях в азиатской популяции. В нескольких исследованиях оценивали полиморфизм IL-RN VNTR и риск развития других видов рака, кроме рака желудка. В небольшом исследовании случай-контроль, включавшем 68 случаев плоскоклеточного рака вульвы и 228 здоровых лиц контрольной группы у представителей европеоидной расы. Grimm et al. сообщили, что аллель IL1RN*2 защищает от рака вульвы (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9) [36] предположили, что аллель IL1RN*2 играет роль в риске рака шейки матки, используя 113 женщин с раком шейки матки и 107 контрольных женщин с доброкачественными заболеваниями. Хотя в нескольких исследованиях предполагалось, что продукция IL-1b связана с иммунным ответом против рака шейки матки, ассоциированного с ВПЧ [27]. Однако, ни в одном исследовании не изучалась связь между циркулирующим уровнем IL-1b, а также генетические варианты мутаций в семействе IL-1 и риск развития рака шейки матки. В представленном исследовании мы рассмотрели, то как уровни циркулирующего IL-1b, так и функциональные полиморфизмы в генах семейства IL-1 связаны с измененным риском рака шейки матки. Чтобы проверить эту гипотезу, Qian et al. в своих исследованиях одновременно определили уровни IL-1b в плазме и генотипированные полиморфизмы IL-1B T-31C, C-511T и IL-1RN VNTR в исследовании случай-контроль 404 пациентов с раком шейки матки и 404 здоровых женщин из контрольной группы в Китае [3]. Логистический регрессионный анализ показал, что гетерозигота -31TC была связана со значительно повышенным риском рака шейки матки на 65% (ОШ 1,65; 95% ДИ, 1,17-2,31), в то время как -31CC с повышенным на 50% риском с пограничной значимостью (ОШ 1,50; 95% ДИ, 0,99–2,26) по сравнению с гомозиготой -31TT дикого типа. В целом вариантные генотипы -31TC/CC были связаны со значительно повышенным риском развития рака шейки матки в доминантной генетической модели (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,16–2,21). Аналогичным образом, по сравнению с гомозиготой -511CC дикого типа, гетерозигота -511CT была связана со значительно повышенным риском заболевания на 53% больше по сравнению с контролем (ОШ 1,53; 95% ДИ, 1,09–2,15), в то время как комбинированные генотипы (-511CT/TT) были связаны с риском в 52% (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,10–2,09). Qian et al. впервые обнаружили, что как повышенные уровни IL-1b в плазме, так и варианты генотипов IL-1B T-31C и C-511T были в значительной степени связаны с повышенным риском рака шейки матки, и, что более важно, влияние генетических мутаций на развитие рака шейки матки были более очевидны среди субъектов с более высокой концентрацией IL-1b в плазме, а различия концентраций IL-1b между больными раком шейки матки и контрольной группой наблюдались только среди субъектов, несущих варианты генотипов IL-1B. В текущем исследовании мы обнаружили снижение уровней IL-1b в плазме, связанное с вариантными генотипами -31TC/CC, а -31CC и -511TT коррелировали с более высоким уровнем IL-1b в случаях развития патологии, что соответствовало наблюдениям других исследователей [3, 13,24,35]. Как варианты мутаций генотипов, так и повышенные уровни IL-1b были связаны с риском рака шейки матки. Что касается канцерогенеза шейки матки, то наследственные генетические полиморфизмы способствуют восприимчивости к раку шейки матки, что позволяет предположить, что IL-1b также может быть этиологическим фактором. Поскольку Lind et. al. [34] сообщили, что полиморфизмы в IL-1B и IL-1RN были связаны с риском рака желудка, во многих исследованиях изучалась связь между этими точечными мутациями SNP и раком в различных местах, таких как легкие [38], молочной железы, печени [3] и шейки матки [8]. Однако результаты остаются противоречивыми в разных популяциях и в разных моделях заболеваний. В единственной опубликованной статье о раке шейки матки Kang et al. [8] сообщили, что носители генотипов -511CT/TT подвергались более высокому риску рака шейки матки с отношением шансов 2,42 (95% ДИ, 1,31–4,46) в небольшом исследовании случай-контроль, включавшем 182 случая и 364 женщин контрольной группы у корейской популяции женщин.

Заклучение

Таким образом, цитокины как регуляторы не только иммунной системы, но и других важнейших процессов в организме человека, могут быть большим подспорьем в качестве диагностического инструмента для ученых врачей различных специальностей, иммунологов, а также физиологов. Но, требуются дальнейшие исследования для выявления более точных маркеров из цитокинового ряда, для установления их информативной ценности и диагностической значимости в акушерстве и гинекологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб.: Полисан, 1998. 113 с.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 13, № 3. С. 18-41.
3. Qian N., X. Chen S., Han G., Jin X., Zhou J., Dong X., Wang H., Shen Z., Hu J. Circulating IL-1b levels, polymorphisms of IL-1B, and risk of cervical cancer in Chinese women // *Cancer Res Clin Oncol*, - 2010. – Vol.136 - P:709–716.
4. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines. // *Eur. J. Immunol.* 2007. 37(S1, Suppl 1): S34–S45.
5. Kang et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine // *J. Exp. Med.* 2020 Vol. 217 No. 5, e20190347.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // *Акушерство и гинекология*, 2012. № 1. С. 128-136.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 13, № 3. С. 18-41.
8. Kang S., T. Tanaka, M. Narazaki and T. Kishimoto. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. // *Immunity*. 2019. 50:1007–1023.
9. Narazaki M. and T. Kishimoto. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol.19:3528.
10. Kishimoto T. and K. Ishizaka. Regulation of antibody response in vitro. X. Biphasic effect of cyclic AMP on the secondary anti-hapten antibody response to anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor. // *J. Immunol.* 1976. Vol.116:534–541.
11. Haegeman G., J. Content, G. Volckaert, R. Derynck, J. Tavernier and W. Fiers. Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kDa protein in human fibroblasts. // *Eur. J. Biochem.* 1986. Vol.159:625–632.
12. Hirano T., Matsuda M., Turner N., Miyasaka G., Buchan B., Tang K., Sato M., Shimizu R., Maini M., Feldmann et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. // *Eur. J. Immunol.* 1988. Vol.18:1797–1801.
13. Gauldie J., Richards C., Harnish D., Lansdorp P. and H. Baumann. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. Vol.84:7251–7255.
14. Sehgal P.B., G. Grieninger and G. Tosato. Regulation of the Acute Phase and Immune Responses: Interleukin-6. // *Ann. NY Acad. Sci.* 1989. Vol. 557:1–583.
15. Amatya N., Childs E.E., Cruz J.A., Aggor F.E.Y., Garg A.V., Berman A.J., Gudjonsson J.E., Atasoy U. and Gaffen S.L. IL-17 integrates multiple self-reinforcing, feed-forward mechanisms through the RNA binding protein // *Arid5a. Sci. Signal.* 2018. Vol.11: eaat4617.
16. Jones S.A., Horiuchi S., Topley N. et al. The soluble interleukin 6 receptor: Mechanisms of production and implications in disease. // *FASEB J.* 2001; Vol.15:43-58.
17. Hulkkonen J., Vilpo J., Vilpo L., Koski T., Hurme M. Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 plasma levels and cytokine gene polymorphisms in chronic lymphocytic leukemia: Correlation with prognostic parameters. // *Haematologica.* 2000; Vol.85:600-6.
18. Blackwell S., Romero R., Chaiworapongsa T., et al. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; Vol.14:151-7.
19. Tolockiene E., Morsing E., Holst E., et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; Vol.80:511- 8.
20. DeMichele A., Martin A.M., Mick R., et al. Interleukin-6 -174G-> C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer. // *Cancer Res.* 2003; Vol.63:8051-6.

21. Hefler L.A., Grimm C., Ackermann S., et al. An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer. // *Cancer Res.* 2003; Vol.63:3066-8.
22. Diehl S., Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. // *Mol Immunol.* 2002; Vol.39:531- 6.
23. Holmes C.L., Russell J.A., Walley K.R. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: Role in prognosis and potential for therapy. // *Chest.* 2003; Vol.124:1103-15.
24. Treszl A., Toth-Heyn P., Kocsis I., et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. // *Pediatr Nephrol.* 2002; Vol.17:713-7.
25. Huber A. et al. An Interleukin-6 Gene Polymorphism and IUFD. // *J Soc Gynecol Investig.* 2005. Vol. 12, No. 1, P.33-36.
26. Jostock T., Mullberg J., Ozbek S. et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor. // *Eur J Biochem.* 2001: Vol.268: 160–7.
27. McLoughlin R.M., Jenkins B.J., Grail D. et al. IL-6 trans-signaling via STAT3 directs T cell infiltration in acute inflammation. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005: Vol.102: 9589–94.
28. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Hassan N., Al-Azemi M., Al-Shamali E. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. // *Cell Immunol.* 1999: Vol.196: 122–30.
29. Von Wolff M., Thaler C.J., Strowitzki T., Broome J., Stolz W., Tabibzadeh S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. // *Mol Hum Reprod.* 2000: Vol. 6: 627–34.
30. Jasper M.J., Tremellen K.P., Robertson S.A. Reduced expression of IL-6 and IL-1alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage. // *J Reprod Immunol.* 2007: Vol.73: 74–84.
31. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. // *J Clin Invest.* 1998: Vol.102: 1369–76.
32. Matsuzaki N., Neki R., Sawai K. et al. Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor in the sera of pregnant-women forms a complex with IL-6 and augments human chorionic-gonadotropin production by normal human trophoblasts through binding to the IL-6 signal transducer. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995: Vol.80: 2912–7.
33. Zenclussen A.C., Kortebani G., Mazzolli A., Margni R., Malan B.I. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortion women immunized with paternal white cells. // *Am J Reprod Immunol* 2000: Vol. 44: 22–9.
34. Bowen J.M., Chamley L., Mitchell M.D., Keelan J.A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion. // *Placenta* 2002: Vol. 23: 239–56.
35. Ma X., Xu L.J., Wang J., Xian M.M., Liu M. Association of IL-1beta and IL-6 gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population. // *Int J Immunogenet* 2012: Vol.39: 15–9.
36. Saijo Y., Sata F., Yamada H., Kondo T., Kato E.H., Kishi R. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the interleukin-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss in Japanese women. // *Fertil Steril* 2004: Vol.81: 374–8.
37. Drozdik M. et al. IL6 level and polymorphism in spontaneous miscarriage. // *Tissue Antigens.* 2013. Vol. 82. 171–176.
38. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy. // *Hum Reprod* 2012: 27: 349–57.
39. Qi L., Rifai N., Hu F.B. Interleukin-6 receptor gene variations, plasma interleukin-6 levels, and type 2 diabetes in US women. // *Diabetes* 2007: 56: 3075–81.
40. Rodriguez-Rodriguez L., Lamas J.R., Varade J. et al. Plasma soluble IL-6 receptor concentration in rheumatoid arthritis: associations with the rs8192284 IL6R polymorphism and with disease activity. *Rheumatol Int* 2011: 31: 409–13.

Поступила 09.08.2022

