

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ

Е. А. Блинова^{1,2}✉, М. А. Янишевская¹, А. В. Аклев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

Факторы иммунной системы, в том числе секретируемые провоспалительные интерлейкины, обеспечивают противоопухолевый надзор, однако в случае длительного хронического воспаления могут приводить к активации онкогенеза. Полиморфные варианты, располагающиеся в кодирующих и регуляторных областях генов цитокинов, могут влиять на экспрессию гена, стабильность мРНК, структуру и активность белкового продукта, что в свою очередь отражается на клеточном и организменном уровнях. Целью работы было провести поиск связи полиморфных вариантов генов интерлейкинов *IL1b* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) с риском развития онкологических заболеваний, а также проанализировать влияние полиморфных локусов на концентрацию сывороточных интерлейкинов. В исследовании приняли участие 585 человек, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Была выявлена связь полиморфного участка *IL4* (rs2070874) с концентрацией сывороточного *IL4* у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в диапазоне доз на красный костный мозг (ККМ) от 1,17 до 3507 мГр. Содержание сывороточного *IL4* у носителей генотипов C/T и T/T в соответствии с доминантной моделью было статистически значимо ниже, чем у носителей генотипа C/C ($p = 0,02$). Не выявлено связи полиморфных участков rs1143634, rs2069762, rs2070874, rs1800795, rs4073, rs1800871 с риском развития злокачественных новообразований у облученных лиц.

Ключевые слова: SNP, иммунная система, злокачественные новообразования, хроническое радиационное воздействие, отдаленные последствия

Финансирование: финансирование осуществлялось в рамках Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года» (Государственный контракт № 11.313.21.2 от 15 июня 2021 г.).

Вклад авторов: Е. А. Блинова — обобщение первичного материала, анализ и обсуждение результатов, подготовка текста статьи; М. А. Янишевская — статистическая обработка первичных данных; А. В. Аклев — планирование исследования, редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 4 от 8 июня 2023 г.). Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют требованиям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Каждый участник исследования подписал добровольное информированное согласие.

✉ Для корреспонденции: Евгения Андреевна Блинова
ул. Воровского, д. 68, корп. А, г. Челябинск, 454141, Россия; blinova@urcrm.ru

Статья получена: 09.06.2023 Статья принята к печати: 20.07.2023 Опубликовано онлайн: 12.08.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.024

POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN CONTROL GENES AND RISK OF NEOPLASMS IN EXPOSED INDIVIDUALS

Blinova EA^{1,2}✉, Yanishevskaya MA¹, Akleyev AV^{1,2}

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine of Federal Medical and Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Factors of the immune system, including secreted pro-inflammatory interleukins, enable tumor control. However, against the background of prolonged chronic inflammation, they can trigger oncogenesis. Polymorphic variants in the coding and regulatory regions of cytokine genes can affect gene expression, mRNA stability, structure and activity of the protein product, with consequences on the levels of cells and body as a whole. This study aimed to search for the relation between polymorphic variants of interleukin genes *IL1b* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) and risk of cancer, and to analyze the effect of polymorphic loci on concentration of serum interleukins. The study involved 585 persons chronically exposed to radiation. We established association of polymorphic *IL4* site (rs2070874) with concentration of serum *IL4* in individuals with chronic low dose-rate exposure of the red bone marrow 1.17 to 3507 mGy (mean value — 566 mGy). The content of serum *IL4* in people with C/T and T/T genotypes (as per the dominant model) was significantly lower than in those with C/C genotype ($p = 0.02$). Polymorphic sites rs1143634, rs2069762, rs2070874, rs1800795, rs4073, rs1800871 were not found to be associated with the risk of malignant neoplasms in exposed individuals.

Keywords: SNP, immune system, malignant neoplasms, chronic radiation exposure, long-term effects.

Funding: the study received funding in the context of the Federal Target Program "Ensuring nuclear and radiation safety in 2016–2020 and up to 2030" (State Contract #11.313.21.2 of June 15, 2021).

Author contribution: Blinova EA — generalization of primary material, analysis and discussion of results, article text authoring; Yanishevskaya MA — statistical processing of primary data; Akleyev AV — study planning, article editing.

Compliance with the ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine of the FMBA of Russia (Minutes #4 of June 8, 2023). All procedures on humans performed in the context of the study conform to the requirements of the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Each participant of the study signed the voluntary informed consent form.

✉ Correspondence should be addressed: Evgenia Andreevna Blinova
Vorovskogo, 68, korp. A, Chelyabinsk, 454141, Russia; blinova@urcrm.ru

Received: 09.06.2023 Accepted: 20.07.2023 Published online: 12.08.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.024

Интерлейкины выполняют важную регуляторную роль в противоопухолевом иммунитете, они обеспечивают медиаторное взаимодействие клеток иммунной системы, а также регулируют такие процессы, как активация иммунокомпетентных клеток, апоптоз, клеточный цикл и дифференцировка иммунокомпетентных клеток. Например, IL1 усиливает пролиферацию CD4⁺-клеток и связывание натуральных киллеров (NK-клетки) с опухолевыми клетками, а также индуцирует продукцию IL2, который в свою очередь способствует пролиферации дендритных клеток, при этом инфильтрация опухоли дендритными клетками коррелирует с эффективностью противоопухолевого иммунитета [1]. Кроме того, противоопухолевый ответ, регулируемый Th1 посредством секреции провоспалительных цитокинов IL2, ФНО α , ИФН γ , способствует не только премированию и активации цитотоксических Т-клеток, но и противоопухолевой активности макрофагов и NK-клеток [2]. IL4 играет важную роль в развитии провоспалительных реакций, способствует пролиферации NK-клеток и активированных Т-клеток, усиливая их противоопухолевое действие, регулирует активированные противовоспалительные макрофаги, которые способствуют элиминации раковых клеток [3]. Считается также, что он непосредственно способен подавлять рост опухоли за счет блокады клеточного цикла [1]. В то же время сами макрофаги могут секретировать IL10, что способствует иммуносупрессии, путем нарушения активности эффекторных Т-клеток и ингибирования созревания дендритных клеток [2]. Сильным провоспалительным свойством, а также способностью к подавлению опухолевого роста обладает IL6, однако в некоторых случаях его могут продуцировать опухолевые клетки и он способствует росту миелом и некоторых типов опухолевых клеток [4]. Относительно противоопухолевой активности IL8 данных мало, однако известно, что он способен привлекать и функционально модулировать нейтрофилы и макрофаги в опухолевые очаги, при этом высокие уровни IL8 наоборот способствуют прогрессированию рака и метастазированию посредством различных механизмов, включая проангиогенез и поддержание условий для развития раковых стволовых клеток [5].

Провоспалительные факторы, в том числе секретируемые провоспалительные цитокины способствуют подавлению опухоли, однако в случае длительного хронического воспаления могут приводить к активации онкогенеза [6].

Известно, что воспаление играет важную роль в развитии рака на разных стадиях канцерогенеза, оно способствует геномной нестабильности, эпигенетическим модификациям, индукции пролиферации раковых клеток, усилению антиапоптотических сигналов, стимуляции ангиогенеза [7]. С хроническим воспалением связано не менее 25% случаев рака [2, 8].

Причинами хронического воспаления могут быть микробная инфекция, аутоиммунные нарушения, ожирение, иммунная дисфункция, а также факторы внешней среды. В ряде исследований показано, что радиационное облучение в отдаленном периоде способствует развитию хронического воспаления [9]. В частности, острое облучение, которому подверглись люди, пережившие бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, в отдаленном периоде способствовало развитию хронического воспаления за счет дисбаланса Th1/Th2 [10]. Кроме того, у облученных в Японии людей с увеличением дозы облучения регистрировали повышение уровня таких

провоспалительных маркеров, как С-реактивный белок, IL6, ИФН γ , ФНО α и IL10 [11, 12]. У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде наблюдали изменения в цитокиновом профиле: увеличивался уровень ИФН γ и ФНО α [13]. Пролонгированное радиационное воздействие в диапазоне малых и средних доз тоже может вызывать хроническое воспаление. В частности, у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате загрязнения реки Течи радиоактивными отходами, спустя 65–70 лет обнаруживают изменения в количественных и функциональных показателях системного иммунитета [14], а также провоспалительные изменения в цитокиновом профиле [15].

Полиморфные варианты, располагающиеся в кодирующих, регуляторных и не кодирующих областях генов, а также в межгенных регионах, могут влиять на экспрессию гена, стабильность мРНК, структуру и активность белкового продукта, что в свою очередь отражается на функциональном состоянии клетки и организма в целом [16]. В ряде исследований установлена связь полиморфных участков в генах интерлейкинов с риском развития различных онкологических заболеваний. Показано, что полиморфизм rs2069762 (-330T>G) в промоторной области гена *IL2* связан с предрасположенностью к нескольким видам рака, таким как рак мочевого пузыря [17], карцинома носоглотки [18] и неходжкинская лимфома [19]. По результатам метаанализа установлено, что полиморфизм rs2070874 (-33T>C) в гене *IL4* ассоциирован с риском развития лейкоза и раком полости рта [20]. Показано, что полиморфизм rs1800795 в гене *IL6* играет важную роль в патогенезе нескольких типов рака, таких как рак шейки матки, колоректальный рак и рак молочной железы [21]. Для полиморфизма rs4073 (-251A>T) в гене противовоспалительного цитокина *IL8* также показана связь с повышенным риском развития рака желудка [22]. Все эти данные указывают на наличие модифицирующего эффекта полиморфных локусов в генах интерлейкинов в процессе онкотрансформации клетки. Однако, несмотря на имеющуюся связь с патологическим состоянием, достаточно сложно установить функциональную значимость выявленного полиморфизма для развития заболевания, особенно в случае такой мультифакторной патологии, как рак. Одним из возможных механизмов влияния полиморфизма на развитие патологии может быть изменение экспрессионной активности гена, что отражается на концентрации конечного продукта. В связи с этим цель работы — поиск связи полиморфных вариантов генов интерлейкинов *IL1b* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) с риском развития онкологических заболеваний, а также анализ влияния полиморфных локусов на концентрацию сывороточных интерлейкинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика обследуемых лиц

Поиск ассоциации полиморфных аллелей и генотипов *IL1b* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) с риском развития солидных злокачественных новообразований (ЗНО), а также их влияния на концентрацию сывороточных интерлейкинов проводили у лиц, подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному воздействию в период с

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп

Показатель		Облученные с ЗНО (n = 207)	Облученные без ЗНО (n = 378)
Пол, n (%)	мужчины женщины	81 (39,13) 126 (60,87)	127 (33,60) 251 (66,40)
Этническая группа, n (%)	славяне тюрки	98 (47,34) 109 (52,66)	153 (40,48) 225 (59,52)
Возраст на время обследования, лет ¹ M ± SD (min–max)		75,71 ± 7,32 (55–95)	77,79 ± 7,33 (57–98)
Поглощенная доза облучения ККМ, мГр M ± SE (min–max) ²		566,27 ± 42,84 (1,17–3507,08)	700,39 ± 32,37 (0,70–3393,51)
Поглощенная доза облучения мягких тканей, мГр M ± SE (min–max) ²		97,35 ± 8,67 (0,13–740,78)	99,90 ± 5,68 (0,05–622,40)

Примечания: ¹ — среднее значение ± стандартное отклонение (min–max); ² — среднее значение ± стандартная ошибка (min–max).

1949 по 1960 г. в результате сброса жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку Течу (Южный Урал, Россия) [23]. Облученные лица, вошедшие в исследование, на протяжении многих лет наблюдаются в клиническом отделении ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России» (УНПЦ РМ). При формировании обследованных групп были использованы следующие критерии включения: проживание в период с 1 января 1950 г. по 31 декабря 1960 г. в одном из сел, расположенных на побережье р. Течи; наличие рассчитанных индивидуальных доз облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и периферических лимфоидных органов. Критерии исключения: отсутствие информации об истории проживания на радиационно загрязненных территориях. Для группы лиц без ЗНО, у которых проводили анализ сывороточных интерлейкинов, были сформированы дополнительные критерии исключения: наличие диагностируемых на момент обследования аутоиммунных, острых или хронических (период обострения) воспалительных заболеваний, гемобластоза, почечной или печеночной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних трех месяцев, онкозаболеваний; прием антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков. В биофизической лаборатории УНПЦ РМ для всех лиц, включенных в исследование, был проведен расчет индивидуальных поглощенных доз облучения ККМ и мягких тканей с использованием дозиметрической системы «Techa River Dosimetry System» (TRDS 2016) [24].

Всего в исследование были включены 585 человек, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Из числа обследованных были сформированы две группы: 207 человек, имеющие в анамнезе злокачественные новообразования (ЗНО) различных локализаций, вошли в группу «Облученные с ЗНО», и 378 практически здоровых человека вошли в группу сравнения «Облученные без ЗНО». Подробная характеристика исследуемых лиц представлена в табл. 1.

Среди диагностированных форм солидных ЗНО были следующие: органов пищеварительной системы — 70 человек (код по МКБ-10 C00.2, C02.1, C04.9, C06.9, C15.9, C16.9, C18.4, C19, C22.9, C25.9, Q15.9); органов женской репродуктивной системы — 66 человек (код по МКБ-10 C50, C53.9, C54.9, C57.4); органов дыхательной системы — 25 человек (код по МКБ-10 Z85.22, C32.9, C33, C34); мочевыделительной системы — 16 человек (код по МКБ-10 C67.9, C68.9); органов эндокринной системы — 10 человек (код по МКБ-10 C73); органов мужской репродуктивной системы — 9 человек (код по МКБ-10 C61); органов

покровной системы — 9 человек (код по МКБ-10 C43.9, C44.90), зрительной системы — 2 человека (C69.90).

Выделение ДНК и генотипирование

Геномную ДНК (гДНК) выделяли из цельной крови колоночным методом с использованием коммерческого набора ExtractDNA Blood & Cells («Евроген»; Россия) по стандартному протоколу, основанному на рекомендациях производителя. Чистоту препарата гДНК оценивали по значению соотношения длин волн 260 и 280 нм (A260/280) спектрофотометрическим методом на анализаторе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific; США).

Амплификацию проводили методом ПЦР «в реальном времени» на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems; США) с использованием набора для генотипирования полиморфных маркеров IL1B (rs1143634), IL2 (rs2069762), IL4 (rs2070874), IL6 (rs1800795), IL8 (rs4073), IL10 (rs1800871) («ТестГен»; Россия). Реакционная смесь объемом 10 мкл содержала 4 мкл смеси для ПЦР, 3 мкл деионизированной воды, 2 мкл Taq-полимеразы и 1 мкл исследуемого образца гДНК. Анализ данных генотипирования проводили с помощью программы StepOne Software v2.1 (Applied Biosystems; США).

Оценка концентрации сывороточных интерлейкинов

Концентрацию сывороточных интерлейкинов (IL1β, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10) определяли методом иммуноферментного анализа, используя автоматический анализатор «Lazurite» (DYNEX Technologies; США) и соответствующие тест-системы («Вектор-Бест»; Россия). Забор крови у пациентов проводили натошак после пункции локтевой вены в вакуумную пробирку с активатором свертывания (SiO₂) в количестве 9 мл. Сыворотку отделяли после инкубации крови при температуре 20–25 °С в течение 45–60 мин и последующего центрифугирования при 1500 об./мин в течение 10 мин. До проведения анализа сыворотка однократно замораживалась при температуре –20 °С. Концентрацию цитокинов в сыворотке выражали в пг/мл.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку осуществляли с использованием программного комплекса STATISTICA v.12.0 (IBM; США), а также онлайн-калькуляторов medstatistics (<https://medstatistic.ru/>) и GeneCalc (<https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>). Статистическую значимость различий

Таблица 2. Встречаемость генотипов исследуемых SNP у облученных лиц с ЗНО и без ЗНО

Ген/SNP	Генотип	Группы								Сравниваемые модели (доминантная/ рецессивная)	ОШ (95% ДИ)	p ⁴
		Облученные с ЗНО				Облученные без ЗНО						
		Частота генотипов, %										
		Кол-во (%)	Ho ¹	He ²	pHWE ³	Кол-во (%)	Ho	He	pHWE			
IL1b rs1143634	C/C	95 (59,75)	0,35	0,35	0,96	203 (61,52)	0,34	0,34	0,94	C/C vs C/T+T/T	1,08 (0,73–1,59)	0,71
	C/T	55 (34,59)				113 (34,24)				C/T+C/C vs T/T	1,35 (0,57–3,20)	0,49
	T/T	9 (5,66)				14 (4,24)						
IL2 rs2069762	A/A	37 (44,05)	0,46	0,44	0,88	131 (39,94)	0,47	0,46	0,98	A/A vs A/C+C/C	0,84 (0,52–1,37)	0,5
	A/C	39 (46,43)				154 (46,95)				A/C+A/A vs C/C	0,70 (0,31–1,55)	0,36
	C/C	8 (9,52)				43 (13,11)						
IL4 rs2070874	C/C	74 (47,44)	0,46	0,42	0,55	164 (50,00)	0,41	0,42	0,87	C/C vs C/T+T/T	1,11 (0,76–1,62)	0,6
	C/T	71 (45,51)				133 (40,55)				C/T+C/C vs T/T	0,73 (0,36–1,49)	0,37
	T/T	11 (7,05)				31 (9,45)						
IL6 rs1800795	G/G	34 (34,69)	0,48	0,48	0,99	106 (35,22)	0,48	0,48	0,99	G/G vs G/C+C/C	1,02 (0,63–1,65)	0,92
	G/C	47 (47,96)				145 (48,17)				G/C+G/G vs C/C	1,05 (0,58–1,93)	0,87
	C/C	17 (17,35)				50 (16,61)						
IL8 rs4073	T/T	36 (29,03)	0,51	0,49	0,96	101 (32,27)	0,47	0,49	0,67	T/T vs T/A+A/A	1,16 (0,74–1,83)	0,51
	T/A	63 (50,81)				147 (46,96)				T/A+T/T vs A/A	0,96 (0,57–1,62)	0,89
	A/A	25 (20,16)				65 (20,77)						
IL10 rs1800871	C/C	70 (47,95)	0,45	0,42	0,74	108 (52,43)	0,39	0,4	0,85	C/C vs C/T+T/T	1,20 (0,78–1,83)	0,41
	C/T	65 (44,52)				80 (38,83)				C/T+C/C vs T/T	0,85 (0,39–1,86)	0,68
	T/T	11 (7,53)				18 (8,74)						

Примечания: ¹ — наблюдаемая гетерозиготность; ² — ожидаемая гетерозиготность; ³ — статистическая значимость отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (достоверно при $p < 0,05$); ⁴ — статистическая значимость показателя отношения шансов (ОШ).

частот распределения аллелей и генотипов в исследуемых группах оценивали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на множественные сравнения. Оценку межгрупповых различий по показателю концентрации сывороточных интерлейкинов проводили при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни (U -test). Поиск ассоциаций исследуемых полиморфизмов с риском развития ЗНО проводили в рамках двух генетических моделей: доминантной (объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного генотипов с референтным гомозиготным генотипом) и рецессивной (объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного генотипов с вариантным гомозиготным генотипом). Для оценки связи полиморфных участков генов с риском развития ЗНО рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) согласно формуле, предложенной в литературе [25]. Ассоциации со значениями $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты распределения генотипов полиморфных локусов rs1143634, rs2069762, rs2070874, rs1800795,

rs4073, rs1800871 представлены в табл. 2. Для всех изученных полиморфных локусов наблюдалось соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

С целью установления возможного влияния полиморфных участков *IL1B* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) на концентрацию интерлейкинов в группе облученных лиц без ЗНО было проведено исследование концентрации соответствующих сывороточных интерлейкинов у носителей разных генотипов (табл. 3). В результате исследования у носителей минорного аллеля rs2070874*Т (генотипы С/Т и Т/Т) было выявлено статистически значимое снижение содержания *IL4* в сыворотке крови по сравнению с носителями доминантного генотипа С/С по полиморфному участку rs2070874 в гене *IL4* ($p = 0,02$). На уровне тенденции с 90%-й значимостью у носителей минорного аллеля rs1143634*Т (генотипы С/Т и Т/Т) гена *IL1* обнаружено снижение концентрации сывороточного *IL1* по сравнению с носителями генотипа С/С ($p = 0,054$). Для остальных полиморфных локусов статистически значимых изменений в концентрации сывороточных интерлейкинов у носителей разных генотипов не зарегистрировано.

Несмотря на то что в данной работе мы не выявили влияния остальных полиморфных участков

Таблица 3. Показатели системного иммунитета у носителей различных генотипов исследуемых SNP в группе облученных лиц без онкологических заболеваний

Показатель	Модель	Генотип1	Среднее значение показателя (SE)	p^2
IL1b rs1143634 ($n = 246$)				
Содержание IL1, пг/мл	Доминантная	C/C (160) C/T+T/T (86)	41,05 (8,88) 30,21 (8,61)	0,054
	Рецессивная	C/C+C/T (239) T/T (7)	38,00 (6,69) 12,06 (5,64)	0,39
IL2 rs2069762 ($n = 234$)				
Содержание IL2, пг/мл	Доминантная	A/A (98) A/C+C/C (136)	10,52 (1,07) 10,11 (1,09)	0,56
	Рецессивная	A/A+A/C (205) C/C (29)	10,38 (0,85) 9,58 (1,74)	0,92
IL4 rs2070874 ($n = 240$)				
Содержание IL4, пг/мл	Доминантная	C/C (130) C/T+T/T (110)	5,16 (0,50) 4,13 (0,56)	0,02*
	Рецессивная	C/T+C/C (217) T/T (23)	4,56 (0,37) 4,99 (1,74)	0,64
IL6 rs1800795 ($n = 114$)				
Содержание IL6, пг/мл	Доминантная	G/G (42) G/C+C/C (72)	24,00 (11,37) 16,24 (5,79)	0,84
	Рецессивная	G/C+G/G (93) C/C (21)	22,12 (6,73) 5,76 (2,89)	0,13
IL8 rs4073 ($n = 231$)				
Содержание IL8, пг/мл	Доминантная	T/T (79) T/A+A/A (152)	6,36 (1,45) 7,94 (1,55)	0,58
	Рецессивная	T/A+T/T (189) A/A (42)	7,82 (1,34) 5,53 (1,56)	0,67
IL10 rs1800871 ($n = 166$)				
Содержание IL10, пг/мл	Доминантная	C/C (88) C/T+T/T (78)	17,52 (2,02) 16,83 (2,61)	0,5
	Рецессивная	C/T+C/C (151) T/T (15)	16,50 (1,65) 24,23 (6,81)	0,4

Примечания: ¹ — в круглых скобках после наименования генотипа указано число обследованных лиц, имеющих данный генотип; ² — статистическая значимость показателя U -критерия Манна-Уитни; * — уровень значимости $p < 0,05$ U -критерия Манна-Уитни содержания ИЛ (пг/мл) между носителями различных генотипов.

генов интерлейкинов на концентрации сывороточных интерлейкинов, следует заметить, что в ранее проведенных нами исследованиях у облученных лиц была установлена связь rs2069762 в гене *IL2* с количеством Т-лимфоцитов и Т-NK-клеток (фенотип CD3⁺CD16⁺56⁺) и rs1800795 в гене *IL6* с количеством Т-хелперов [26]. В связи с этим нами было проведено исследование связи изученных полиморфных локусов с риском развития онкологических заболеваний у облученных лиц. Исследование проводили в соответствии с двумя генетическими моделями (рецессивная и доминантная). Однако ни для одного из изученных полиморфных локусов не была обнаружена связь с онкологическими заболеваниями (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из механизмов, объясняющих связь конкретного полиморфного участка с риском развития заболевания, может быть влияние этого полиморфизма на структуру белка (в случае нахождения в кодирующей области гена) или изменение его концентрации (в случае расположения в интронной и промоторных областях гена). Так, например, полиморфизм rs2069762 располагается в сайте связывания транскрипционного фактора с промоторным регионом гена *IL2* и влияет на экспрессию *IL2* [27].

В приведенных нами исследованиях у лиц, подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному

воздействию в диапазоне доз на ККМ от 1,17 до 3507 МГр (среднее значение — 566 МГр), выявлено статистически значимое снижение содержания *IL4* в сыворотке крови у носителей генотипов C/T и T/T по сравнению с носителями доминантного генотипа C/C по полиморфному участку rs2070874.

Полиморфный участок rs2070874 находится в 5'-нетранслируемой области (5'UTR) гена *IL4*. Область 5'UTR связана с контролем эффективности трансляции белка, поскольку отвечает за связывания транскрипционного фактора, РНК-полимеразы и образования иницирующего рибосомного комплекса [28, 29]. Вероятно, замена в данной области может влиять на эффективность процесса трансляции и конечную концентрацию *IL4*.

Кроме того, с 90%-й значимостью у носителей минорного аллеля rs1143634*Т (генотипы C/T и T/T) гена *IL1* обнаружено снижение концентрации сывороточного *IL1* по сравнению с носителями генотипа C/C. Полиморфный участок rs1143634 является синонимичным вариантом и может вызывать нарушение сплайсинга мРНК, что, вероятно, проявляется в изменении концентрации белкового продукта [30]. Влияние выявленных полиморфных участков на концентрацию сывороточных продуктов в доступной литературе найдено не было.

Согласно литературным данным, в ряде исследований обнаружена связь полиморфных локусов *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073) с риском

развития ЗНО различных локализаций. Так, rs2069762 связан с предрасположенностью к развитию рака мочевого пузыря [17], карциномы носоглотки [18] и неходжкинской лимфомы [19]; rs2070874 ассоциирован с риском развития лейкоза и рака полости рта [20]; rs1800795 — с раком шейки матки, колоректальным раком и раком молочной железы [21]; rs4073 — с повышенным риском развития рака желудка [22]. Кроме того, зарегистрировано совместное модифицирующее действие полиморфизма и онкогенного фактора, например при стаже курения менее 35 лет дополнительным фактором риска развития плоскоклеточного рака легкого у мужчин было наличие аллеля rs1800795*G в гене *IL6* [16]. Однако в наших исследованиях не установлена связь локусов *IL1B* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) с риском развития ЗНО у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Вероятно, это обусловлено гетерогенностью представленных в исследовании ЗНО. Важно учитывать, что канцерогенез является многостадийным процессом, в который вовлечены различные сигнальные пути и защитные системы

организма, регулируемые большим количеством генов и генных сетей, в связи с чем требуются дальнейшее исследование по поиску генетических маркеров развития ЗНО.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования выявлена связь полиморфного участка *IL4* (rs2070874) с концентрацией сывороточного *IL4*. Содержание сывороточного *IL4*, у носителей генотипов С/Т и Т/Т в соответствии с доминантой моделью было статистически значимо ниже относительно носителей генотипа С/С. При этом у лиц с ЗНО, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в диапазоне доз на ККМ от 0,70 до 3393 мГр (среднее значение — 700 мГр), не выявлено связи полиморфных локусов *IL1b* (rs1143634), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2070874), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871) с риском развития ЗНО. Однако, как показано нами, наличие полиморфных участков в генах интерлейкинов может влиять на отдельные показатели иммунной системы и тем самым модифицировать ответ на радиационное воздействие.

Литература

1. Телетаева Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. Практическая онкология. 2007; 8 (4): 211–18.
2. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018; 32 (19–20): 1267–84.
3. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14 (7): 399–416.
4. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016; 37 (9): 11553–72.
5. Teixeira A, Garasa S, Ochoa MC, Villalba M, Olivera I, Cirella A, et al. IL8, Neutrophils, and NETs in a collusion against cancer immunity and immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2021; 27 (9): 2383v93.
6. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21 (8): 481–99.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646–74.
8. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860–7.
9. Lumniczky K, Impens N, Amengol G, Candeias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environment International.* 2021; 149: 106212.
10. I. Shigematsu C. Kamada Ito N. Effects of A-bomb radiation on the human body. Tokyo: Harwood academic publishers. Bunkodo Co., 1995; 419 s.
11. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *International Journal of Radiation Biology.* 2003; 79 (2): 129–36.
12. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *The American Journal of Medicine.* 2005; 118 (1): 83–86.
13. Senyuk OF, Kavsan VM, Müller WE, Schröder HC. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. *Cellular and Molecular Biology.* 2002; 48 (4): 393–409.
14. Аклеев А. А. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020; 65 (4): 29–35.
15. Кодинцева Е. А., Аклеев А. А., Блинова Е. А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 2021; 61 (5): 506–14.
16. Гордеева Л. А., Мун С. А., Воронина Е. Н., Поленок Е. Г., Магатиная Д., Титов В. А. и др. Ассоциации полиморфизма в генах цитокинов с риском плоскоклеточного рака легкого у мужчин в зависимости от длительности курения. Экологическая генетика. 2018; 16 (1): 60–69.
17. Shen Y, Liu Y, Liu S, Zhang A. The association between –330T/G polymorphism of interleukin 2 gene and bladder cancer. *DNA and Cell Biology.* 2012; 31: 983–7.
18. Wei YS, Lan Y, Zhang L, Wang JC. Association of the interleukin-2 polymorphisms with interleukin-2 serum levels and risk of nasopharyngeal carcinoma. *DNA and cell biology.* 2010; 29 (7): 363–8.
19. Song H, Chen L, Cha Z, Bai J. Interleukin 2 gene polymorphisms are associated with non-Hodgkin lymphoma. *DNA Cell Biol.* 2012; 31 (7): 1279–84.
20. Jia Y, Xie X, Shi X, Li S. Associations of common IL4 gene polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (2): 1927–45.
21. Peng X, Shi J, Sun W, Ruan X, Guo Y, Zhao L, et al. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018; 9 (15): 12351–64.
22. Moghimi M, Alireza Dastgheib S, Heiranizadeh N, Zare M, Sheikhpour E, H. Neamatzadeh H. Association of IL-8 –251T>A (rs4073) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on 33 case-control studies. *Gastroenterol.* 2020; 57 (01): 91–99.
23. Аклеев А. В., Киселев М. Ф., редакторы. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. М.: Вторая типография ФУ «Медбиоэкстрем», 2001; 531 с.
24. Дегтева М. О., Напье Б. А., Толстых Е. И., Шишкина Е. А., Бугров Н. Г., Крестинина Л. Ю., и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (3): 46–53.
25. Bland JM. Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ.* 2000; 320 (7247): 1468.

26. Аклев А. А., Блинова Е. А., Аклев А. В. Однонуклеотидные полиморфизмы как биомаркеры отдаленных радиационно-индуцированных изменений системного иммунитета. Патогенез. 2021; 19 (3): 38–49.
 27. Jain J, Valge-Archer VE, Rao A. Analysis of the AP-1 sites in the IL-2 promoter. J Immunol. 1992; 148 (4): 1240–50.
 28. Hinnebusch AG, Ivanov IP, Sonenberg N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Science. 2016; 352 (6292): 1413–6.
 29. Robert F, Pelletier J. Exploring the impact of single-nucleotide polymorphisms on translation. Front Genet. 2018; 9: 507.
 30. Mueller WF, Larsen LS, Garibaldi A, Hatfield GW, Hertel KJ. The Silent Sway of Splicing by Synonymous Substitutions. The Journal of biological chemistry. 2015; 290 (46): 27700–11.
- References**
1. Teletaeva GM. Citokiny i protivopukhovyy immunitet. Prakticheskaya onkologiya. 2007; 8 (4): 211–18. Russian.
 2. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. Genes Dev. 2018; 32 (19–20): 1267–84.
 3. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14 (7): 399–416.
 4. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. Tumour Biol. 2016; 37 (9): 11553–72.
 5. Teixeira A, Garasa S, Ochoa MC, Villalba M, Olivera I, Cirella A, et al. IL8, Neutrophils, and NETs in a collusion against cancer immunity and immunotherapy. Clin Cancer Res. 2021; 27 (9): 2383v93.
 6. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. Nat Rev Cancer. 2021; 21 (8): 481–99.
 7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144: 646–74.
 8. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420: 860–7.
 9. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candeias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. Environment International. 2021; 149: 106212.
 10. I. Shigematsu C, Kamada Ito N. Effects of A-bomb radiation on the human body. Tokyo: Harwood academic publishers. Bunkodo Co., 1995; 419 s.
 11. Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. International Journal of Radiation Biology. 2003; 79 (2): 129–36.
 12. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. The American Journal of Medicine. 2005; 118 (1): 83–86.
 13. Senyuk OF, Kavsan VM, Müller WE, Schröder HC. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. Cellular and Molecular Biology. 2002; 48 (4): 393–409.
 14. Aklev AA. Immunnyj status cheloveka v otdalennom periode khronicheskogo radiatsionnogo vozdejstviya. Medicinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2020; 65 (4): 29–35. Russian.
 15. Kodinceva EA, Aklev AA, Blinova EA. Citokinovyy profil' lic, podvergnutyykh khronicheskomu radiatsionnomu vozdejstviyu, v otdalennyye sroki posle oblucheniya. Radiatsionnaya biologiya. Radioehkologiya. 2021; 61 (5): 506–14. Russian.
 16. Gordeeva LA, Mun SA, Voronina EN, Polenok EG, Magatina AD, Titov VA, i dr. Associatsii polimorfizma v genax citokinov s riskom ploskokletochnogo raka legkogo u muzhchin v zavisimosti ot dlitel'nosti kureniya. Ehkologicheskaya genetika. 2018; 16 (1): 60–69. Russian.
 17. Shen Y, Liu Y, Liu S, Zhang A. The association between –330T/G polymorphism of interleukin 2 gene and bladder cancer. DNA and Cell Biology. 2012; 31: 983–7.
 18. Wei YS, Lan Y, Zhang L, Wang JC. Association of the interleukin-2 polymorphisms with interleukin-2 serum levels and risk of nasopharyngeal carcinoma. DNA and cell biology. 2010; 29 (7): 363–8.
 19. Song H, Chen L, Cha Z, Bai J. Interleukin 2 gene polymorphisms are associated with non-Hodgkin lymphoma. DNA Cell Biol. 2012; 31 (7): 1279–84.
 20. Jia Y, Xie X, Shi X, Li S. Associations of common IL4 gene polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis. Mol Med Rep. 2017; 16 (2): 1927–45.
 21. Peng X, Shi J, Sun W, Ruan X, Guo Y, Zhao L, et al. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. Oncotarget. 2018; 9 (15): 12351–64.
 22. Moghimi M, Alireza Dastgheib S, Heiranizadeh N, Zare M, Sheikhpour E, H. Neamatzadeh H. Association of IL-8 –251T>A (rs4073) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on 33 case-control studies. Gastroenterol. 2020; 57 (01): 91–99.
 23. Aklev AV, Kiselev MF, redaktory. Mediko-biologicheskie i ehkologicheskie posledstviya radioaktivnogo zagryazneniya reki Techa. M.: Vtoraya tipografiya FU «Medbioehkstreem», 2001; 531 s. Russian.
 24. Degteva MO, Nape BA, Tolstyx EI, Shishkina EA, Bugrov NG, Krestinina LYU, i dr. Raspredelenie individual'nykh doz v kogorte lyudej, obluchennykh v rezul'tate radioaktivnogo zagryazneniya reki Tечи. Medicinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2019; 64 (3): 46–53. Russian.
 25. Bland JM. Statistics Notes: The odds ratio. BMJ. 2000; 320 (7247): 1468.
 26. Aklev AA, Blinova EA, Aklev AV. Odnounukleotidnye polimorfizmy kak biomarkery otdalennykh radiatsionno-inducirovannykh izmenenij sistemnogo immuniteta. Patogenez. 2021; 19 (3): 38–49. Russian.
 27. Jain J, Valge-Archer VE, Rao A. Analysis of the AP-1 sites in the IL-2 promoter. J Immunol. 1992; 148 (4): 1240–50.
 28. Hinnebusch AG, Ivanov IP, Sonenberg N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Science. 2016; 352 (6292): 1413–6.
 29. Robert F, Pelletier J. Exploring the impact of single-nucleotide polymorphisms on translation. Front Genet. 2018; 9: 507.
 30. Mueller WF, Larsen LS, Garibaldi A, Hatfield GW, Hertel KJ. The Silent Sway of Splicing by Synonymous Substitutions. The Journal of biological chemistry. 2015; 290 (46): 27700–11.