

Коллектив авторов, 2022

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², С.С. СИРОТИНА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹,
 О.А. ЕФРЕМОВА¹, И.В. БАТЛУЦКАЯ¹, В.С. ОРЛОВА¹

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И РИСК РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Актуальность: Миома матки – часто встречающееся заболевание женских репродуктивных органов, которое выявляется у 15–45% женщин. Одним из важных аспектов патогенеза миомы матки является нарушение апоптоза и иммунных процессов, в основе которых лежит дисбаланс цитокинов, в частности интерлейкинов. Полиморфизм генов интерлейкинов может влиять на их экспрессию, и вследствие этого иметь важное значение в патофизиологии миомы матки.

Цель: Изучить связь между полиморфизмом генов интерлейкинов и миомой матки.

Материалы и методы: В исследование были включены 492 пациентки. В основную группу вошло 109 пациенток, страдающих миомой матки. Для исследования отобраны 6 полиморфных локусов генов интерлейкинов – A/C IL10 rs1800872, C/G IL6 rs1800795, T/C IL5 rs2069812, C/T IL4 rs2243250, T/C IL1β rs16944, C/T IL1α rs1800587. Анализ выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System. Для расчета ассоциаций использовались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки ассоциаций комбинаций аллелей и генотипов анализируемых генов с формированием миомы матки использовали программу APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>).

Результаты: В результате проведенного исследования установлена значимая роль молекулярно-генетических маркеров A/C IL10 rs1800872, T/C IL5 rs2069812, C/T IL4 rs2243250, T/C IL1β rs16944, C/T IL1α rs1800587 в развитии миомы матки. Факторами риска развития миомы матки следует считать генотип TT rs1800587 IL1α (ОШ=5,70, p=0,017), а также сочетание полиморфных вариантов T rs2243250 IL4, T rs1800587 IL1α и T rs16944 IL1β (ОШ=2,60, p_{perm}=0,012), T rs1800587 IL1α, C rs2069812 IL5 и T rs16944 IL1β (ОШ=2,71, p_{perm}=0,009), T rs1800587 IL1α, C rs1800872 IL10 и T rs16944 IL1β (ОШ=2,73, p_{perm}=0,003).

Заключение: Полиморфные локусы генов A/C IL10 rs1800872, T/C IL5 rs2069812, C/T IL4rs 2243250, T/C IL1β rs16944, C/T IL1α rs1800587 ассоциированы с формированием миомы матки. Впервые выявленные нами комбинации аллельных вариантов полиморфных локусов генов интерлейкинов, ассоциированные с повышенным риском развития миомы матки, свидетельствуют о важности межлокусных взаимодействий генов-кандидатов в формировании данной патологии, и могут быть использованы в практической медицине с целью выделения групп риска, для проведения в них профилактических мероприятий.

Ключевые слова: миома матки, полиморфизм, гены интерлейкинов.

Вклад авторов: Чурносков М.И., Алтухова О.Б., Радзинский В.Е. – концепция и дизайн исследования; Алтухова О.Б., Чурносков М.И., Батлуцкая И.В. – сбор и обработка материала; Сиротина С.С., Ефремова О.А. – написание текста; Чурносков М.И., Алтухова О.Б., Орлова В.С. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Региональным комитетом по этике Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол № 8 от 26.05.2016 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., Чурносков М.И., Ефремова О.А., Батлуцкая И.В., Орлова В.С. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. Акушерство и гинекология. 2022; 7: 81–87 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.81-87>

©A group of authors, 2022

O.B. ALTUKHOVA¹, V.E. RADZINSKY², S.S. SIROTINA¹, M.I. CHURNOSOV¹,
O.A. EFREMOVA¹, I.V. BATLUTSKAYA¹, V.S. ORLOVA¹**INTERLEUKIN GENE POLYMORPHISM AND RISK OF UTERINE FIBROIDS**¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Relevance: Uterine fibroids are common tumors of the female reproductive organs which affect 15–45% of women. Pathogenesis of uterine fibroids is characterized by impaired apoptosis and immune processes due to cytokine disbalance, namely interleukins. Interleukin gene polymorphism can affect their expression and as a result it plays an important role in pathophysiology of uterine fibroids.

Objective: To study the correlation between interleukin gene polymorphism and uterine fibroids.

Materials and methods: The study included 492 patients. The main group consisted of 109 patients suffering from uterine fibroids. Six polymorphic loci of interleukin genes were selected for the study, namely A/C IL10 rs1800872, C/G IL6 rs1800795, T/C IL5 rs2069812, C/T IL4 rs2243250, T/C IL1β rs16944, C/T IL1α rs1800587. The analysis was performed using polymerase chain reaction (PCR) on a CFX-96 Real-Time System thermal cycler. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used to calculate the associations. The association of combinations of the gene alleles and genotypes with the formation of uterine fibroids was evaluated on the basis of the APSampler software (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>).

Results: Molecular genetic markers A/C IL10 rs1800872, T/C IL5 rs2069812, S/T IL4 rs2243250, T/C IL1β rs16944, S/T IL1α rs1800587 play a significant role in the development of uterine fibroids. Such genotype as TT rs1800587 IL1α (OR=5.70, p=0.017), as well as a combination of polymorphic variants of T rs2243250 IL4, T rs1800587 IL1α and T rs16944 IL1β (OR=2.60, p_{perm}=0.012), T rs1800587 IL1α, C rs2069812 IL5 and T rs16944 IL1β (OR=2.60, p_{perm}=0.012), T rs1800587 IL1α, C rs2069812 IL5 and T rs16944 IL1β (OR=2.71, p_{perm}=0.009), T rs1800587 IL1α, C rs1800872 IL10 and T rs16944 IL1β (OR=2.73, p_{perm}=0.003) should be considered risk factors for the development of uterine fibroids.

Conclusion: Polymorphic gene loci A/C IL10 rs1800872, T/C IL5 rs2069812, S/T IL4 rs2243250, T/C IL1β rs16944, S/T IL1α rs1800587 are associated with the development of uterine fibroids. We identified combinations of allelic variants of polymorphic loci of interleukin genes associated with an increased risk of uterine fibroids. These combinations indicate the importance of inter-locus interactions of candidate genes in the development of this pathology. In practical medicine they can be used to identify risk groups and to carry out preventive measures.

Keywords: uterine fibroids, polymorphism, interleukin genes.

Authors' contributions: Churnosov M.I., Altukhova O.B., Radzinsky V.E. – developing the concept and design of the study; Altukhova O.B., Churnosov M.I., Batlutskaya I.V. – collecting and reviewing the material; Sirotina S.S., Efremova O.A. – writing the text; Churnosov M.I., Altukhova O.B., Orlova V.S. – editing the article.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: The study was performed without external funding.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Belgorod National Research University, Belgorod, Russia (protocol No. 8 dated May 26, 2016).

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Sirotina S.S., Churnosov M.I., Efremova O.A., Batlutskaya I.V., Orlova V.S. Interleukin gene polymorphism and risk of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 7: 81-87 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.81-87>

Миома матки – доброкачественная, хорошо отграниченная капсулированная опухоль, возникающая в миометрии матки. Как наиболее часто возникающая доброкачественная опухоль (от 15 до 45% в разных популяциях), миома матки является причиной дисменореи, меноррагии, анемии, недержания мочи, рецидивирующих выкидышей, преждевременных родов, бесплодия, нарушения функции смежных органов, дисгормональных заболеваний молочных желез [1, 2]. Во многих странах, в том числе и России, одной из главных причин гистерэктомии является миома матки (50–70% случаев) [3]. Несмотря на доброкачественное течение, миома матки снижает качество жизни пациенток,

а также оказывает значительное экономическое воздействие на систему здравоохранения во всем мире [4].

Механизмы развития и роста миомы матки существенно не установлены и остаются дискуссионными. В настоящее время обсуждается роль иммунных нарушений в патогенезе миомы [5, 6]. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты на фоне снижения уровня противовоспалительных и повышения уровня провоспалительных цитокинов [7, 8]. Также, одним из важных аспектов патогенеза миомы матки является нарушение регуляции процесса апоптоза [9–11]. Опухолевый рост обусловлен дисбалансом между

пролиферацией и гибелью клеток. Цитокины, в частности интерлейкины, оказывают существенное влияние на пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток [12]. Некоторые интерлейкины (IL1, IL2, IL3, IL4, IL-5, IL10) способны запускать программу защиты клеток от апоптоза через усиление функций белков Bcl-2, Bcl-xL и др., другие (IL10, IL17), напротив, обладают способностью индуцировать апоптоз [10, 13]. Таким образом, отобранные для исследования полиморфные локусы генов интерлейкинов (A/C *IL10* rs1800872, C/G *IL6* rs1800795, T/C *IL5* rs2069812, C/T *IL4* rs2243250, T/C *IL1β* rs16944, C/T *IL1α* rs1800587), через свои продукты могут прямо или опосредованно оказывать влияние на апоптоз клеток, что имеет важное значение в патофизиологии миомы матки.

Изучению генетических факторов, определяющих развитие миомы матки, посвящено достаточно много отечественных и зарубежных исследований [3, 7, 14]. Рассматривается роль полиморфных вариантов различных групп генов-кандидатов – рецепторов прогестерона и эстрогенов, фактора роста, металлопротеиназ, хемокинов и генов клеточного цикла и др. в формировании миомы матки [14–19]. Работы, посвященные исследованию роли полиморфизма генов интерлейкинов в развитии миомы матки, несмотря на очевидную значимость этих генов в патофизиологии заболевания немногочисленны, и их результаты нередко противоречивы [3, 11]. Роль межгенных взаимодействий генов интерлейкинов в формировании миомы матки практически не изучена.

Цель исследования: оценить вклад полиморфных локусов интерлейкинов в развитие миомы матки.

Материалы и методы

Группы для исследования формировались сплошным методом на базе гинекологического отделения ФГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Включенные в исследование женщины – коренные жительницы Центрального Черноземья России, без родственных связей между собой. В исследование были включены 492 пациентки. В основную группу вошло 109 пациенток, страдающих миомой матки. Диагноз был верифицирован эхографическими, гистероскопическими методами с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Критериями исключения из основной группы считали беременность, наличие диагностированных злокачественных заболеваний эндометрия, яичников, тела матки. Остальные 383 женщины, не имеющие миому, составили группу контроля. Отбор индивидуумов для группы контроля осуществлялся по числу женщин без заболеваний органов репродуктивной системы.

Возраст пациенток основной группы (42,37 (6,02) лет) и группы контроля (41,23 (5,72) лет) по *U*-критерию Манна–Уитни был сопоставим ($p > 0,05$).

Проведение исследования было одобрено Региональным комитетом по этике Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол № 8 от 26.05.2016 г.).

Перед проведением клинко-инструментальных, клинических и генетических исследований, все женщины, принявшие участие в исследовании, дали информированное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий.

В качестве материала для исследования использовали геномную ДНК, выделенную методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови.

Для анализа были выбраны следующие ДНК маркеры: A/C *IL10* rs1800872, C/G *IL6* rs1800795, T/C *IL5* rs2069812, C/T *IL4* rs2243250, T/C *IL1β* rs16944, C/T *IL1α* rs1800587. [17, 19, 20, 21]. Анализ молекулярно-генетических локусов C/G *IL6* rs1800795 и C/T *IL4* rs2243250 проведен методом Real-Time ПЦР, с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов (ООО «Синтол», Россия). Исследование полиморфных локусов A/C *IL10* rs1800872, T/C *IL1β* rs16944, T/C *IL5* rs2069812, C/T *IL1α* rs1800587 производилось методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции производства фирмы «Сибэнзим» (Новосибирск).

Статистический анализ

Распространение частот аллелей и генотипов генов интерлейкинов в основной группе и группе контроля оценивались помощью таблиц сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Для поиска ассоциаций ДНК маркеров с формированием миомы матки использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы STATISTICA for Windows 10.0.

Оценку ассоциаций комбинаций аллелей и генотипов анализируемых генов с формированием миомы матки проводили с помощью программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), использующей метод Монте-Карло-Марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [22]. Для верификации полученных ассоциаций при множественных сравнениях использовали пермутационный анализ (p_{perm}). За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$ [23].

Результаты и обсуждение

Частота аллелей и генотипов ДНК-маркеров интерлейкинов в основной группе и в контроле показаны в таблицах 1 и 2.

В ходе сравнительного анализа установлено, что генотип ТТ rs1800587 *IL1α* встречается чаще в основной группе (10,78%), чем в группе контроля (4,39%, $\chi^2=5,70$, $p=0,017$, ОШ=2,64 95% ДИ 1,15–6,02).

При помощи программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), выявлены сочетания аллелей исследуемых полиморфных локусов интерлейкинов, которые представлены в таблице 3. Так, сочетание аллелей Т rs2243250 *IL4*, Т

Таблица 1. Частота аллелей генов интерлейкинов в основной группе и в группе контроля

Ген и его полиморфизм	Аллель	Основная группа (N=109) абс.(%)	Группа контроля (N=383) абс.(%)	P
Интерлейкин 10 A/C rs180087	n	214	678	0,84
	C	164 (76,61%)	526 (77,64%)	
	T	50 (23,39%)	152 (22,36%)	
Интерлейкин 6 C/G rs1800795	n	208	766	0,73
	G	112 (53,73%)	425 (55,47%)	
	C	96 (46,27%)	341 (44,53%)	
Интерлейкин 5 T/C rs2069812	n	206	632	0,53
	C	157 (76,41%)	466 (73,72%)	
	T	49 (23,59%)	166 (26,28%)	
Интерлейкин 4 C/T rs2243250	n	218	648	0,21
	C	182 (83,48%)	514 (79,33%)	
	T	36 (16,52%)	134 (20,67%)	
Интерлейкин 1α C/T rs1800587	n	204	640	0,06
	C	144 (70,58%)	494 (77,18%)	
	T	60 (29,42%)	146 (22,82%)	
Интерлейкин 1β T/C rs16944	n	208	764	0,85
	C	142 (68,26%)	514 (67,27%)	
	T	66 (31,74%)	250 (32,73%)	

Примечание: N – объем выборки, n – количество анализируемых аллелей.

rs1800587 *IL1α* и T rs16944 *IL1β* встречается у 32,67% пациенток основной группы, тогда как в группе контроля данный показатель составил 15,72% (ОШ=2,60, $p_{perm}=0,012$).

Комбинация полиморфных локусов C rs2069812 *IL5*, T rs1800587 *IL1α* и T rs16944 *IL1β* в 2 раза чаще встречается в основной группе в сравнении с группой контроля (ОШ=2,71, $p_{perm}=0,009$). Наряду с этим, сочетание аллелей T rs16944 *IL1β*, T rs1800587 *IL1α* и C rs1800872 *IL10* встречается у 38,23% пациенток основной группы, и у 18,47% женщин группы контроля (ОШ=2,73, $p_{perm}=0,003$). Выявленные комбинации полиморфных локусов интерлейкинов являются маркерами риска развития миомы матки.

Аллель T rs1800587 *IL1α* и аллель T rs16944 *IL1β* проявили себя как факторы риска развития миомы матки, и входят во все выявленные нами сочетания. Согласно литературным данным, семейство IL-1 вовлечено в развитие эстроген-зависимых заболеваний. Продукция IL1A и IL1B продуцируют нейтрофилы, натуральные киллеры, макрофаги и моноциты [6]. Некоторые опухолевые клетки способны продуцировать IL1A и IL1B, это дает основание полагать, что высокий уровень данных интерлейкинов может способствовать пролиферации опухоли [24].

В работе Brodzikowska A. et al (2019) показано, аллель T rs1800587 *IL1α* и аллель T rs16944 *IL1β* ассоциирован с высокими показателями IL1A и IL-1B

в плазме у здоровых индивидуумов [25]. Таким образом, можно предположить, что аллели T rs16944 *IL1β* и T rs1800587 *IL1α* обуславливают индукцию апоптоза, нарушение противоопухолевого ответа и усиление провоспалительного действия через высокие уровни плазменного IL1A и IL1B, что может лежать в основе формирования миомы матки.

Также в полученных нами сочетаниях задействован аллель T rs2243250 *IL4*, который обуславливает снижение противоопухолевого и противовоспалительного эффектов IL4. Продукция плазменного уровня интерлейкина 4 определяется полиморфизмом rs2243250 *IL4*. Полиморфный вариант C rs2243250 *IL4* определяет высокий уровень транскрипции данного гена, тогда как аллель T *IL4* непрочной связывается с транскрипционными факторами, что обуславливает его низкую продуктивность [26]. Интерлейкин 4 участвует во многих биологических процессах, например, в регуляции воспалительных реакций, иммунного ответа, механизмов защиты клеток от апоптоза [27], и тем самым может иметь важное значение в патогенезе миомы матки.

Согласно литературным данным, IL5 обеспечивает противовоспалительные реакции, обладает противоопухолевой активностью за счет способности участвовать в апоптозе. В работе Mestiri S. et al. (2020) сообщается, что аллель T rs2069812, который находится в промоторной области гена *IL5*, связан

высокопродуктивным, и отвечает за более высокий уровень IL5, а аллель С rs2069812, напротив, ассоциируется со сниженным уровнем IL5 в крови человека [28]. Поскольку аллель С rs2069812 явля-

ется низкопродуктивным, он обуславливает снижение противоопухолевого и противовоспалительного эффектов IL5, и таким образом, может влиять на развитие миомы матки.

Таблица 2. Частота генотипов генов интерлейкинов в основной группе и в группе контроля

Ген и его полиморфизм	Генотип	Основная группа (N=109) абс.(%)	Группа контроля (N=383) абс.(%)	P
Интерлейкин 10 A/C rs180087	<i>n</i>	107	339	
	CC	63 (58,45%)	205 (60,53%)	0,85
	AC	39 (36,34%)	116 (34,12%)	0,76
	AA	5 (5,20%)	18 (5,31%)	0,99
Интерлейкин 6 C/G rs1800795	<i>n</i>	104	383	
	GG	32 (30,86%)	116(30,28%)	0,98
	GC	48 (45,74%)	193 (50,40%)	0,51
	CC	24 (23,40%)	74 (19,32%)	0,47
Интерлейкин 5 T/C rs2069812	<i>n</i>	103	316	
	CC	61 (59,53%)	174 (55,05%)	0,59
	CT	35 (33,71%)	118 (37,34%)	0,61
	TT	7 (6,76%)	24 (7,61%)	0,95
Интерлейкин 4 C/T rs2243250	<i>n</i>	109	324	
	CC	75 (68,81%)	202 (62,33%)	0,22
	CT	32 (29,34%)	110 (33,96%)	0,37
	TT	2 (1,85%)	12 (3,71%)	0,13
Интерлейкин 1α C/T rs1800587	<i>n</i>	102	320	
	CC	53 (51,95%)	188 (58,74%)	0,22
	CT	38 (37,27%)	118 (36,87%)	0,94
	TT	11 (10,78%)	14 (4,39%)	0,017
Интерлейкин 1β T/C rs16944	<i>n</i>	104	382	
	CC	46 (44,22%)	180 (47,11%)	0,68
	CT	50 (48,06%)	154 (40,33%)	0,19
	TT	8 (7,72%)	48 (12,56%)	0,22

Примечание: N – объем выборки, n – количество анализируемых генотипов.

Таблица 3. Сочетание аллельных вариантов полиморфных локусов генов интерлейкинов в основной группе и в группе контроля

Комбинация аллелей	Группа контроля (N=383)		Основная группа (N=109)		P (P _{perm})	ОШ (95%ДИ)
	<i>n</i> ₁ / <i>n</i> ₂	%*	<i>n</i> ₁ / <i>n</i> ₂	%*		
Интерлейкин 4 T rs2243250 Интерлейкин 1α T rs1800587 Интерлейкин 1β T rs16944	50/268	15,72	33/68	32,67	0,001 (0,012)	2,60 (1,55–4,34)
Интерлейкин 5 C rs2069812 Интерлейкин 1α T rs1800587 Интерлейкин 1β T rs16944	54/261	17,14	36/64	36,00	0,001 (0,009)	2,71 (1,64–4,49)
Интерлейкин 10 C rs1800872 Интерлейкин 1β T rs16944 Интерлейкин 1α T rs1800587	58/256	18,47	39/63	38,23	0,001 (0,003)	2,73 (1,67–4,46)

Примечание: N – объем выборки, *n*₁ – количество индивидуумов с данным сочетанием генетических вариантов, *n*₂ – количество женщин без данного сочетания генетических вариантов.

* – доля индивидуумов с данным сочетанием генетических вариантов.

Как основной член семейства цитокинов IL10, входящий в полученные в нашем исследовании сочетания, играет важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки различных иммунных клеток. Сообщалось, что полиморфизм промоторной области IL10 влияет на его транскрипцию и трансляцию, приводя к аномальной пролиферации клеток и вмешиваясь в развитие опухолей, причем аллель С rs1800872 ассоциирован с более высоким уровнем интерлейкина 10 [29]. Сверхэкспрессия IL10 ухудшает продукцию цитокинов Th1 при отсутствии специфической активации Т-клеток в микроокружении опухоли, тем самым способствуя развитию опухолевого процесса. В работах Wang K. et al. (2021) установлено, что вариант АС/АА + АС rs1800872 указывает на защитный эффект в развитии рака шейки матки [30]. Таким образом, доступные нам данные литературы не дают однозначного ответа о роли уровня интерлейкина 10 в патогенезе гинекологической патологии, что требует проведения дальнейших исследований в данной области.

Следует отметить, что полиморфизм С/Т *IL1α* rs1800587, демонстрирующий самостоятельную ассоциацию с миомой матки, вносит основной вклад в формирование заболевания, тогда как полиморфные варианты других четырех изученных нами генов интерлейкинов (А/С *IL10* rs1800872, Т/С *IL5* rs2069812, С/Т *IL4* rs2243250, Т/С *IL1β* rs16944), проявляющих связи с миомой матки только в рамках межгенных взаимодействий, играют дополнительную роль в развитии заболевания.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена значимая роль молекулярно-генетических маркеров А/С *IL10* rs1800872, Т/С *IL5* rs2069812, С/Т *IL4* rs2243250, Т/С *IL1β* rs16944, С/Т *IL1α* rs1800587 в развитии миомы матки.

Факторами риска развития миомы матки следует считать генотип ТТ rs1800587 *IL1α* (ОШ=5,70, $p=0,017$), а также сочетание полиморфных вариантов Т rs2243250 *IL4*, Т rs1800587 *IL1α* и Т rs16944 *IL1β* (ОШ=2,60, $p_{perm}=0,012$), Т rs1800587 *IL1α*, С rs2069812 *IL5* и Т rs16944 *IL1β* (ОШ=2,71, $p_{perm}=0,009$), Т rs1800587 *IL1α*, С rs1800872 *IL10* и Т rs16944 *IL1β* (ОШ=2,73, $p_{perm}=0,003$). Впервые выявленные нами комбинации аллельных вариантов полиморфных локусов генов интерлейкинов, ассоциированные с повышенным риском развития миомы матки, свидетельствуют о важности межлокусных взаимодействий генов-кандидатов в формировании данной патологии, и могут быть использованы в практической медицине с целью выделения групп риска, для проведения в них профилактических мероприятий.

Литература/References

1. Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021; 7(2): 156-63. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>.

2. Aninye I.O., Laitner M.H. Uterine fibroids: assessing unmet needs from bench to bedside. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2021; 30(8): 1188-1194. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2021.0280>.
3. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 149(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2019.13102>.
4. Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. Pathogenesis of uterine fibroids development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(24): 6111-6120. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20246151>.
5. Manta L., Suciú N., Toader O., Purcărea R.M., Constantin A., Popa E. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J. Med. Life*. 2016; 9(1): 39-45.
6. Aggarwal R., Jain A.K., Mittal P., Kohli M., Jawanjal P., Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33(4): e22834. <https://dx.doi.org/10.1002/jcla.22834>.
7. McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(2): 101-107. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
8. Олейник Н.С. Современные представления о морфо- и патогенезе миомы матки (обзор литературы). *Таврический медицинский вестник*. 2011; 14 (3-2): 251-4. [Oleynik N.S. Modern ideas about the morpho- and pathogenesis of uterine fibroids (literature review). *Taurian Medical Biological Bulletin*. 2011; 14 (3-2): 251-4. (in Russian)].
9. Shen Z., Li S., Sheng B., Shen Q., Sun L.Z., Zhu H., Zhu X. The mechanism of atorvastatin in suppressing tumor growth of uterine fibroids. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 53. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1430-x>.
10. Place D.E., Kanneganti T.-D. Cell death-mediated cytokine release and its therapeutic implications. *J. Exp. Med.* 2019; 216(7): 1474-1484. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.20181892>.
11. Ulin M., Ali M., Chaudhry Z.T., Al-Hendy A., Yang Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020; 27(2): 238-42. <https://dx.doi.org/10.1093/menopause/mgaa014>. PMID: 31899700. GME.0000000000001438.
12. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(3): 28-37. [Radzinsky V.E., Altukhova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(3): 28-37. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
13. Watza D., Lusk C.M., Dyson G., Purrington K.S., Chen K., Wenzel J. et al. Prognostic modeling of the immune-centric transcriptome reveals interleukin signaling candidates contributing to differential patient outcomes. *Carcinogenesis*. 2018; 39(12): 1447-54. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgy119>.
14. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Чурносов М.И. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3: 127-132. [Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. Involvement of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in the development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 3:127-132. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.127-132>.
15. Vang Q., Mas A., Diamond M.P., Al-Hendy A. The mechanism and role of epigenetics in uterine leiomyoma development. *Reprod. Sci.* 2018; 20(1): 163-75. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719115584449>.
16. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):86-91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the LHCGR gene associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2018;(10):86-91. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>].
17. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 5644-5654. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22168483>.

18. Понимаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of polymorphism rs4986938 of the ESR2 gene with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2019; 4: 66-72. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/obg.2019.4.66-72>.
19. Понимаренко И.В., Чурносов М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;8: 27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Modern ideas about the etiopathogenesis and increased risk of uterine leiomyoma. *Obstetrics and gynecology*. 2018;8:27-32.(in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/obg.2018.8.27-32>.
20. Williams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(2): 181-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
21. Kuznetsov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokofev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I. Blood serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-12p70, and IFN γ) in patients with uterine myoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165(5): 698-701. <https://dx.doi.org/10.1007/s10517-018-4245-0>.
22. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005; 171(4): 2113-21. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.048090>.
23. Ote R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData*. 2014; 7: 9. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
24. Baker K.J., Houston A., Brint E. IL-1 family members in cancer: two sides to every story. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1197. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01197>.
25. Brodzikowska A., Górska R., Kowalski J. Interleukin-1 genotype in periodontitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2019; 67(6): 367-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00005-019-00555-4>.
26. Chen G., Hu C., Song Y., Zhang H., Li S., Lai P. et al. Effects of IL-4-590C/T (rs2243250) polymorphism on the susceptibility of smoking-related cancer: a meta-analysis involving 11,407 subjects. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 3104176. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/3104176>.
27. Celik M.Ö., Labuz D., Keye J., Glauben R., Machelska H. IL-4 induces M2 macrophages to produce sustained analgesia via opioids. *JCI Insight*. 2020; 5(4): e133093. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.133093>.
28. Mestiri S., Zaaber I., Inoubli O., Abid N., Omrani A., Nejehi H., Marmouch H. Association of cytokine Th2 gene polymorphisms with autoimmune thyroid diseases in Tunisian population. *Int. J. Immunogenet.* 2020; 47(3): 294-308. <https://dx.doi.org/10.1111/iji.12472>.
29. Gallegos-Arreola M.P., Zúñiga González G.M., Figuera L.E., Puebla Pérez A.M., Delgado Saucedo J.I. Association of the IL-10 gene rs1800872 (-592 C>A) polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *J. BUON*. 2019; 24(6): 2369-76.
30. Wang K., Jiao Z., Chen H., Liu X., Lu J. et al. The association between rs1800872 polymorphism in interleukin-10 and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 100(3): e23892. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023892>.

Поступила 28.04.2022

Принята в печать 08.07.2022

Received 28.04.2022

Accepted 08.07.2022

Сведения об авторах:

- Кристалюк Оксана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
- Радинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии наук Высшей школы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, РУДН, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
- Сиротина Светлана Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
- Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
- Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, orlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
- Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, bat@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
- Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, efremova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Authors' information:

- Oksana B. Altukhova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.
- Viktor E. Radzinsky, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Head Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, RUDN University, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
- Svetlana S. Sirotina, PhD (Bio), Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.
- Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.
- Valentina S. Orlova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, orlova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.
- Irina V. Batlutskaya, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, bat@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.
- Olga A. Efremova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, efremova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.