

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНА *TNFA* СРЕДИ РОССИЙСКИХ ЖЕНЩИН ЕВРОПЕОИДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ

Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королева Е.Г.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук”», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Значимость цитокинов, в том числе TNF, в развитии миомы матки (ММ) или иначе лейомиомы (ЛМ) не вызывает сомнения. Установлен ряд полиморфных сайтов промоторного региона гена *TNF* и показана их связь с уровнем экспрессии, что потенциально может влиять на развитие данного заболевания. Цель исследования – проанализировать распределение вариантов структуры регуляторного региона гена *TNF-238*, *TNF-308* и *TNF-863* в представительной группе пациенток с ММ европеоидного происхождения в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин РФ с оценкой персонализированной прогностической значимости предполагаемых различий. Обследованы 180 пациенток с диагнозом ММ и 98 практически здоровых женщин. Генотипирование полиморфизма *TNF-863 C/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *IL1B-31 T/C*, *IL4-590 T/C*, *IL6-174 C/G*, *IL8-251 T/A*, *IL10-592 A/G*, *IL10-1082 A/G* и *IL17A-197 G/A* проводили методом RT-PCR с использованием интеркалирующего красителя SYBER GREEN. Статистическая обработка проводилась с помощью многофункциональных программ – IBM SPSS Statistics 23, SNPstats. Анализ распределения аллельных вариантов гена *TNF* и их сочетаний в генотипах не выявил значимых различий между сопоставляемыми группами. При сопоставлении комбинированных вариантов SNP гена *TNF* в исследуемых позициях с полиморфизмом генов других провоспалительных цитокинов установлено повышение частоты комплексов *TNF-238 GG:IL17A-197 AA*, *TNF-308 GG:TNF-238 GG* и *TNF-238 GG:TNF-308 GG:IL17A-197 AA* в группе пациенток с ММ. Специфичность выявления последнего показателя составляет 100%, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 99,9%. При этом комбинация *TNF-863 CC* генотипа с *IL-6-174 GG* и *IL-17-197 GG* достоверно снижена у пациенток. Частоты проанализированных нами генов противовоспалительных цитокинов *IL4-590 T/C*, *IL10-592 A/G* и *IL10-1082 A/G* не различаются в сопоставляемых группах женщин и не включены ни в позитивно ассоциированные с заболеванием комплексы, ни в протективные. Величины выявленных различий в частоте встречаемости указанных комбинаций достигают столь значимого уровня, что позволяют рассматривать их в качестве потенциальных генетических факторов

Адрес для переписки:

Коненков Владимир Иосифович
Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: 8 (913) 933-87-68.
E-mail: vikonenkov@gmail.com

Address for correspondence:

Vladimir I. Konenkov
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology
2 Timakov St
Novosibirsk
630060 Russian Federation
Phone: +7 (913) 933-87-68.
E-mail: vikonenkov@gmail.com

Образец цитирования:

В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев,
Е.Г. Королева «Распределение вариантов регуляторных
участков гена *TNFA* среди российских женщин
европеоидного происхождения при лейомиоме»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3.
С. 531-540. doi: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

© Коненков В.И. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.I. Konenkov, A.V. Shevchenko, V.F. Prokofiev,
E.G. Koroleva “Distribution of variants of the *TNFA* gene
regulatory sites among Russian women of Caucasian origin with
leiomyoma”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 531-540.
doi: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

© Konenkov V.I. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOV-3083

прогноза предрасположенности или резистентности женщин с определенным генотипом к развитию ММ и являться одним из прогностических критериев раннего выявления патологии.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, гены цитокинов, полиморфизм *TNF*, молекулярный маркер, персонализированный прогноз

DISTRIBUTION OF VARIANTS OF THE *TNFA* GENE REGULATORY SITES AMONG RUSSIAN WOMEN OF CAUCASIAN ORIGIN WITH LEIOMYOMA

Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Koroleva E.G.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The importance of cytokines, including *TNF*, in development of uterine fibroids (UF) or leiomyomas (LM) is well proven. The number of polymorphic sites in promoter region of *TNF* gene is established, and their relationship with the gene expression level has been shown, thus potentially affecting the evolution of the disease. The aim of our research was to analyze the distribution of *TNF*-238, *TNF*-308 and *TNF*-863 structural variants at the regulatory region of the *TNFA* gene in a representative group of Caucasian patients with UF compared with a matched group of healthy women followed by assessment of personalized prognostic significance of suggested differences. 180 patients diagnosed with uterine fibroids and 98 practically healthy women were examined. Genotyping of *TNF* gene polymorphisms (-863 C/A, *TNF*-308 G/A, *TNF*-238 G/A, *IL1B*-31 T/C, *IL4*-590 T/C, *IL6*-174 C/G, *IL8*-251 T/A, *IL10*-592 A/G, *IL10*-1082 A/G and *IL17A*-197 G/A) was performed by RT-PCR using the SYBR Green intercalating dye. Statistical processing was carried out using multifunctional programs – IBM SPSS Statistics 23, SNPStats. We did not reveal significant differences between the compared groups when analysing distribution of *TNF* allelic variants and their combinations in genotypes. When comparing the combined SNP variants of the *TNF* gene at the studied nucleotide positions with the polymorphisms of other genes encoding proinflammatory cytokines, an increased frequency of *TNF*-238 GG:*TNF*-308 GG:*IL17A*-197 AA complex was found in the group of patients with uterine fibroids. The diagnostic specificity of this index was 100%, and the predictive value of this quotient reached 13.3, thus implying a 99.9% probability of a correct prediction. At the same time, the combination of *TNF*-863 CC genotype with *IL*-6-174 GG and *IL*-17-197 GG was significantly reduced in the patients. The frequencies of the anti-inflammatory cytokine genes *IL4*-590 T/C, *IL10*-592 A/G and *IL10*-1082 A/G analyzed in our study did not differ in the both compared groups and they were not considered either predisposing or protective for the disease. The magnitude of the revealed differences in occurrence of these allelic combinations reaches a significant level, thus assuming these traits as potential genetic factors for predicting a predisposal or resistance of women with a certain genotype to development of uterine fibroids, being prognostic criteria for early detection of this disorder.

Keywords: uterine fibroids, leiomyoma, cytokine genes, *TNF* polymorphism, molecular marker, personalized forecast

Введение

Лейомиомы (ЛМ) (миомы матки (ММ)) являются наиболее распространенными множественными доброкачественными моноклональными, хорошо отграниченными, капсулированными опухолями, происходящими из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, имеющие подслизистую, интрамуральную и субсерозную локализацию. В 20-50% случаев их развитие со-

провождается аномальными маточными кровотечениями, тазовыми болями, кишечной или мочевыводящей непроходимостью, или осложнениями, связанные с беременностью [4, 14].

Наличие «семейных» форм ММ у 5-10% женщин с данным заболеванием, высокий риск развития патологии у родственников первой линии родства, более частая госпитализация монозиготных близнецов по поводу ММ по сравнению

с дизиготными близнецами свидетельствуют о существенном вкладе генетического компонента в патогенез заболевания [5]. Выявлено более 100 генетических полиморфизмов, связанных с наследственной предрасположенностью к возникновению ЛМ. Несмотря на многочисленные публикации в области метатранскриптомики, метаметиломики и полногеномных исследований (GWAS) ЛМ, полученные результаты практически не используются для разработки новых терапевтических средств [1, 22].

Имеются единичные работы, указывающие на отклонения в распределении некоторых вариантов генов интерлейкинов среди пациенток с ЛМ. В частности, описано повышение у этих пациенток частоты *IL-1-511 C* и *IL-12Rβ1-378 G* аллельных вариантов, а также изменение распределения частот в позициях rs20541 гена *IL13* и rs1801275 гена *IL4R* относительно здоровых женщин [13, 19].

Значимо и участие провоспалительного цитокина TNF в развитии заболевания. Белки семейства TNF представляют собой тримерные молекулы, участвующие в регуляции многих важных клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, рост и иммунный ответ; первоначально продуцируются как трансмембранные белки II типа, но могут отщепляться от плазматической мембраны металлопротеиназами (MMP). Связывание TNF с рецепторами вызывает олигомеризацию последних, способствуя сцеплению адапторных молекул, которые, в свою очередь, рекрутируют сигнальные комплексы, активирующие сигнальные пути киназ NF-κB, АКТ и MAP. Последующие эффекты этих взаимодействий индуцируют пролиферацию и дифференцировку клеток или активацию каспаз, что приводит к запрограммированной гибели клеток [17].

В настоящее время считается, что молекулы TNFα продуцируется различными типами клеток, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы, Т-клетки и NK-клетки. Ген, кодирующий TNFα, расположен в области III класса главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6 между генами *HLA-B* и *HLA-DR*. Активность TNFα обусловлена в том числе генетическим полиморфизмом кодирующего его гена. Сообщалось, что генетические варианты в кодирующих регионах гена *TNF* связаны с количественными вариациями продукции клетками белка TNFα [21].

Идентифицировано несколько полиморфных позиций в области промотора гена *TNF*: *TNF-1031 T/C*, *TNF-863 C/A*, *TNF-857 C/A*,

TNF-851 C/T, *TNF-419 G/C*, *TNF-376 G/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *TNF-162 G/A*, *TNF-49 G/A* [15].

Установлено, что наличие в позиции *TNF-1031* (rs1799964) генотипа *TC* и аллеля *C* связано с повышенной восприимчивостью к развитию ЛМ. Аллельный вариант *TNF-1031 C* ассоциирован с повышенной экспрессии TNFα, способствует пролиферации клеток и развитию опухоли. Потенциально этот аллель может служить значимым молекулярным маркером для выявления предрасположенности к ЛМ [3].

Проведенное нами ранее предварительное исследование ассоциированности ряда вариантов структуры полиморфных участков генов цитокинов при ММ, выявило превышение частоты распространения ряда вариантов гена *TNFA* в группе пациенток в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин [6]. Цель — проанализировать распределение вариантов структуры регуляторного региона гена *TNFA-238*, *TNFA-308* и *TNFA-863* в представительной группе пациенток с ЛМ европеоидного происхождения в сопоставлении с репрезентативной группой здоровых женщин РФ с оценкой персонализированной прогностической значимости предполагаемых различий

Материалы и методы

Пациенты

Обследованы 278 женщин репродуктивного возраста: 180 пациенток после миомэктомии одиночных (68% случаев) или множественных (32% случаев) узлов с диагнозом ММ (D25 по МКБ-10) в возрасте 23-61 года и 98 женщин в возрасте 22-61 года, гинекологически осмотренных и практически здоровых.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» Минобрнауки России. У всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.

Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) *TNF-863 C/A*, *TNF-308 G/A*, *TNF-238 G/A*, *IL1B-31T/C*, *IL4-590T/C*, *IL6-174C/G*, *IL8-251T/A*, *IL10-592A/G*, *IL10-1082A/G* и *IL17A-197G/A* в указанных полиморфных позициях проводили мето-

дом RT-PCR (Real-Time ПЦР) с использованием интеркалирующего красителя SYBER GREEN (Litex, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирм-производителей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных методов генетико-статистического анализа (расчет частоты встречаемости аллелей, отдельных генотипов и их комбинаций). Оценку силы ассоциации генов, генотипов и их комбинаций с заболеванием проводили по показателю OR (odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval). Для оценки диагностической ценности отдельных генотипов и их комбинаций вычисляли такие биоинформационные показатели как специфичность (SP) и диагностический коэффициент (DK). Уровень значимости различий частот распределения иммуногенетических признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера с учетом поправки Бонферрони (одношаговый метод). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью многофункциональных программ — IBM SPSS Statistics 23, SNPstats.

Результаты

Анализ распределения аллельных вариантов гена *TNF* и их сочетаний в генотипах не выявил значимых различий между сопоставляемыми группами пациенток с ЛМ и женщин без клинико-инструментальных признаков опухолей миометрии.

Однако, при сопоставлении комбинированных вариантов SNP гена *TNF* в исследуемых позициях промоторного региона *TNF-238 G/A*, *TNF-308 G/A* и *TNF-863 C/A* с полиморфизмом генов других провоспалительных цитокинов, установлен ряд достоверных ассоциативных связей (табл. 1).

Прежде всего, обращают на себя внимание устойчивые позитивные связи гомозиготных генотипов *TNF-238 GG* и *TNF-308 GG* с *IL17A-197 AA* в группе пациенток с ЛМ в сопоставлении с группой сравнения (OR = 7,03; $p = 0,0162$, OR = 7,38; $p = 0,171$ соответственно). Еще более выражена позитивная ассоциативная связь с ЛМ гомозиготной комбинации *TNF-308 GG*: *TNF-238 GG*: *IL17-197 AA* (OR = 12,22; $p = 0,0054$).

При этом комбинация гомозиготного генотипа в другой полиморфной позиции *TNF-863 CC* с SNP гомозиготными вариантами генов про-

воспалительных цитокинов *IL-6-174 GG* и *IL-17-197 GG* достоверно резко снижена в группе пациенток с ЛМ (OR = 0,24; $p = 0,0286$). Причем в негативно ассоциированные с заболеванием комбинации включены и другие гены цитокинов в исследуемых нами полиморфных позициях: *IL1B-31 G/T*; *IL6-174 G/C*; *IL8-251 A/T* и *IL17-197 A/G* (табл. 1). В этих протективных комплексах ген *IL6* в полиморфной позиции -174 представлен гомозиготным вариантом *CC*, гены *IL8-251*, *IL1B-31* и *IL17-197* — гетерозиготными вариантами.

Важно отметить, что частоты проанализированных нами генов противовоспалительных цитокинов *IL4-590 T/C*, *IL10-592 A/G* и *IL10-1082 A/G* не различаются в сопоставляемых группах женщин и не включены ни в позитивно ассоциированные с заболеванием комплексы, ни в протективно ассоциированные.

При оценке предполагаемой информативности выявленных особенностей для использования в прогностических целях, наиболее важным представляется генетический признак *TNF-308 GG*: *TNF-238 GG*: *IL17-197 AA*, который не выявлен ни в одном случае в группе сравнения среди 98 здоровых женщин, но довольно часто выявляется среди пациенток с ЛМ. Специфичность выявления этого показателя составляет 100%, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 99,9%.

Обсуждение

Фактор некроза опухоли является одним из наиболее мощных провоспалительных цитокинов, который высоко экспрессируется на поверхностных мембранах клеток при воспалительных процессах. *TNF α* регулирует транскрипцию генов-мишеней в основном через активацию NF- κ B, а гены, индуцированные *TNF*, в значительной степени согласуются с известными генами-мишенями NF- κ B. Аналогичным образом, *IL-17* частично сигнализирует через NF- κ B путь, хотя его основной сигнальный путь проходит через факторы транскрипции *CSAAT*/энхансер-связывающих белков (C/EBP). Некоторые гены, коэкспрессирующие свои белковые продукты совместно с *IL-17* (например, *CXCL1*, *MIP-2*, *CXCL5*, *IL-6*, *LCN2* и *COX2*), транскрибируются C/EBP- β и C/EBP- δ [2].

Показано, что провоспалительная активность *IL17* наиболее значимо проявляется при синергическом взаимодействии с *TNF* [2]. Результаты проведенного нами анализа полиморфизма генов

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ И СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. DISTRIBUTION OF GENOTYPE FREQUENCIES AMONG PATIENTS WITH LEIOMYOMA AND AMONG HEALTHY WOMEN

Полиморфная позиция Polymorphic position	Пациенты с лейомиомой Patients with leiomyoma n = 180 (%)	Группа сравнения Comparison group n = 98 (%)	OR	OR_CI95	P_COR	SP	DK
Позитивно ассоциированные с патологией генотипы Genotypes positively associated with pathology							
TNF-308 GG:IL17-197 AA	23 (12,78)	2 (2,04)	7,03	1,62-30,49	0,0162	97,96	8,0
TNF-238 GG:IL17-197 AA	24 (13,33)	2 (2,04)	7,38	1,71-31,95	0,0171	97,96	8,2
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL17-197 AA	19 (10,56)	0 (0,00)	12,22	1,62-92,50	0,0054	100,00	13,3
Негативно ассоциированные с патологией генотипы Genotypes negatively associated with pathology							
TNF-863 CC:IL6-174 GG:IL17-197 GG	8 (4,44)	16 (16,33)	0,24	0,10-0,58	0,0286	95,56	-5,7
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC	15 (8,33)	23 (23,47)	0,30	0,15-0,60	0,0176	91,67	-4,5
TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA	9 (5,00)	23 (23,47)	0,17	0,08-0,39	0,0023	95,00	-6,7
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA	8 (4,44)	18 (18,37)	0,21	0,09-0,50	0,0126	95,56	-6,2
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	6 (3,33)	16 (16,33)	0,18	0,07-0,47	0,0150	96,67	-6,9
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	17 (17,35)	0,16	0,06-0,43	0,0050	96,67	-7,2
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	10 (5,56)	22 (22,45)	0,20	0,09-0,45	0,0051	94,44	-6,1
TNF-863 CC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	3 (1,67)	15 (15,31)	0,09	0,03-0,33	0,0051	98,33	-9,6
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	4 (2,22)	13 (13,27)	0,15	0,05-0,47	0,0208	97,78	-7,8
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	5 (2,78)	14 (14,29)	0,17	0,06-0,49	0,0350	97,22	-7,1
TNF-308 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	5 (2,78)	14 (14,29)	0,17	0,06-0,49	0,0371	97,22	-7,1

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Полиморфная позиция Polymorphic position	Пациенты с лейомиомой Patients with leiomyoma n = 180 (%)	Группа сравнения Comparison group n = 98 (%)	OR	OR_CI95	P_COR	SP	DK
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	5 (2,78)	20 (20,41)	0,11	0,04-0,31	0,0048	97,22	-8,7
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	21 (21,43)	0,13	0,05-0,33	0,0049	96,67	-8,1
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	16 (8,89)	24 (24,49)	0,30	0,15-0,60	0,0288	91,11	-4,4
TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	20 (20,41)	0,09	0,03-0,27	0,0050	97,78	-9,6
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	5 (2,78)	16 (16,33)	0,15	0,05-0,41	0,0142	97,22	-7,7
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL17-197 GA	6 (3,33)	17 (17,35)	0,16	0,06-0,43	0,0073	96,67	-7,2
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	10 (5,56)	19 (19,39)	0,24	0,11-0,55	0,0497	94,44	-5,4
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	3 (1,67)	15 (15,31)	0,09	0,03-0,33	0,0075	98,33	-9,6
TNF-863 CC:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	15 (15,31)	0,03	0,00-0,24	0,0095	99,44	-14,4
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA	3 (1,67)	13 (13,27)	0,11	0,03-0,40	0,0075	98,33	-9,0
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	14 (14,29)	0,14	0,04-0,43	0,0158	97,78	-8,1
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	13 (13,27)	0,04	0,00-0,28	0,0096	99,44	-13,8
TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	19 (19,39)	0,02	0,00-0,18	0,0093	99,44	-15,4
TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	4 (2,22)	14 (14,29)	0,14	0,04-0,43	0,0158	97,78	-8,1
TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	15 (15,31)	0,03	0,00-0,24	0,0117	99,44	-14,4
TNF-308 GG:IL1B-31 TC:IL6-174 CC:IL8-251 TA:IL17-197 GA	1 (0,56)	13 (13,27)	0,04	0,00-0,28	0,0096	99,44	-13,8

Примечание. OR – отношения шансов, OR_CI95 – 95%-ный доверительный интервал, P_COR – уровень значимости с поправкой Бонферрони, SP – специфичность, DK – диагностический коэффициент.

Note. OR, the odds ratio; OR_CI95, the 95% confidence interval; P_COR, the significance level adjusted for Bonferroni; SP, specificity; DK, the diagnostic coefficient.

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов подчеркнули значимость суммарного эффекта двух полиморфных позиций регуляторного региона гена *TNF-283 A/G*, *TNF-308 A/G* и полиморфизма промоторного региона гена *IL17-197 A/G* в развитии ЛМ, вероятно за счет изменения уровня продукции в зависимости от генотипа. Ранее нами показано значительное возрастание содержания TNF в сыворотке крови русских пациенток с ЛМ [7]. Аналогичные результаты получены и для других пациенток с ЛМ европеоидного происхождения [12, 18].

Сравнительный анализ клеток неизмененного миометрия и клеток из миоматозных очагов показал, что оба типа клеток имеют общие черты, хотя клетки из патологических очагов имеют значительно более короткое время удвоения и значительно более высокую экспрессию генов стволовости, характеризуются секрецией значительно более высоких уровней цитокинов, связанных с хроническим воспалением, и значительно меньших количеств цитокинов, связанных с острым воспалением. Уровень экспрессии генов цитокинов Th2 оказался более высоким по сравнению с экспрессией Th1/Th17-цитокинов [11].

Сообщалось, что уровни TNF в сыворотке крови у женщин с клиническими проявлениями ЛМ были достоверно выше, чем в контрольной группе [20]. При этом TNF влияет на экспрессию активина-А, индуктора ЕСМ, в миоматозных клетках. Это позволяет предположить, что TNF может способствовать увеличению отложения компонентов экстрацеллюлярного матрикса в области локализации ЛМ, что соответствует нашим и литературным данным об изменении уровня металлопротеиназ при ЛМ [16, 18].

Установленное в результате проведенного исследования повышение среди пациенток с ЛМ частоты встречаемости двух генотипов гена *TNF* в позициях -238 и -308, которое усиливается при их сочетании с АА генотипом гена *IL17* в позиции -197, хорошо коррелируют с нашими и другими данными о повышении уровня экспрессии РНК *TNF*-гена и концентрации белкового продукта этого гена в сыворотке крови. Однако вопрос о взаимосвязи между этими результатами остается открытым. Казалось бы, отрицательный ответ на него содержится в метаанализе, опубликованном в European Cytokine Network, показавшем отсутствие таких связей [10]. Несмотря на это, большое количество однонуклеотидных замен в промоторном регионе *TNF* и расположение гена рядом с высокополиморфным участком генов HLA делает этот ответ не таким однозначным. Описано исходных пять полиморфных

микросателлитов TNFa-e, из которых а, b и d являются мультиаллельными, высокополиморфными фрагментами, в то время как TNFc и TNFe являются биаллельными и триаллельными соответственно. Результаты различных исследований продемонстрировали сильную неравномерность связи между определенными аллелями этих микросателлитов и локусами HLA I и II классов у человека [8].

Выявленные в области промотора полиморфные позиции могут быть диаметрально противоположно ассоциированы с уровнем экспрессии гена [15]. Считается, что транскрипционная индукция TNFα контролируется некоторыми транскрипционными факторами, включая транскрипционный фактор OCT1, ядерный фактор κB (NF-κB), сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (PIAS1), белок-активатор-1 (AP-1). Транскрипционный фактор OCT1 может прочно связываться со специфичным участком промотора *TNF* при наличии там аллельного варианта -857T (но не с -857C) и, таким образом, блокировать взаимодействие NF-κB с близлежащей областью в районе позиций от -873 до -863, что приводит к ингибированию транскрипции *TNF*. PIAS1 обладает активностью SUMO E3 лигазы и может подавлять NF-κB, блокируя ДНК-связывающую активность NF-κB с промотором *TNF*. Ang II может активировать 2 транскрипционных фактора NF-κB и AP-1, которые важны для опосредования экспрессии гена *TNF* [9].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования среди 278 российских женщин европеоидного происхождения установлено значительное повышение среди пациенток с ЛМ частоты гомозиготных комбинаций *TNF-238 GG:IL17A-197 AA*, *TNF-308 GG:TNF-238 GG* и *TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL17A-197 AA*. В противоположность этому частота комбинаций гена *TNF* в трех исследованных позициях с исследованными SNP генов таких провоспалительных цитокинов, как *IL1B-31*; *IL6-174* и *IL8-251*, значительно снижена среди пациенток с ЛМ.

В ряде случаев величины выявленных различий в частоте встречаемости указанных комбинаций достигают столь значимого уровня, что позволяют рассматривать их в качестве потенциальных генетических факторов прогноза предрасположенности или резистентности женщин с определенным генотипом к развитию ЛМ.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Тоноян Н.М., Шаповаленко Р.А., Пивазян Л.Г., Трофимов Д.Ю. Генетические аспекты миомы матки: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции, 2023. Т. 29, № 4-2. С. 29-39. [Adamyan L.V., Kuznetsova M.V., Tonoyan N.M., Shapovalenko R.A., Pivazyan L.G., Trofimov D.Yu. Genetic aspects of uterine fibroids: a modern view of the problem. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2023, Vol. 29, no. 4-2, pp. 29-39. (In Russ.)]
2. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королева Е.Г., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Характеристики состояния фрагмента цитокиновой сети (ФНО-ИЛ-1-ИЛ-4-ИЛ-6-ИЛ-8-ИЛ-10-VEGF) в периферической крови здоровых женщин и пациенток с лейомиомой // Иммунология, 2024. Т. 45, № 3. С. 312-320. [Kononkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Koroleva E.G., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Characteristics of the cytokine network fragment (TNF-IL-1-IL-4-IL-6-IL-8-IL-10-VEGF) in the peripheral blood of healthy women and patients with leiomyoma. *Immunologiya = Immunologiya*, 2024, Vol. 45, no. 3, pp. 312-320. (In Russ.)]
3. Королева Е.Г., Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Орлов Н.Б., Тимофеева Ю.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Ассоциированность полиморфных вариантов генов цитокинов, фактора роста эндотелия и матричных металлопротеиназ с развитием миомы матки среди русских женщин // Сибирский научный медицинский журнал, 2024. Т. 44, № 2. С. 113-122. [Koroleva E.G., Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Orlov N.B., Timofeeva Yu.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Association of polymorphic variants of cytokines genes, endothelial growth factor and matrix metalloproteinases with the development of uterine fibroids among russian women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2024, Vol. 44, no. 2, pp. 113-122. (In Russ.)]
4. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Миома матки. В: Гинекология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-Ното, 2020. С. 297-305. [Prilepskaya V.N., Serov V.N., Sukhoi G.T. Uterine fibroids. In: *Gynecology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors*. Moscow: E-Noto, 2020. pp. 297-305.]
5. Согоян Н.С., Кузнецова М.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Михайловская Г.В., Шубина Е.С., Зеленский Д.В., Муллабаева С.М., Адамян Л.В. Семейная предрасположенность к развитию лейомиомы матки: поиск генетических факторов, повышающих риск развития заболевания // Проблемы репродукции, 2020. Т. 26, № 5. С. 51-57. [Sogoyan N.S., Kuznetsova M.V., Donnikov A.E., Mishina N.D., Mikhailovskaya G.V., Shubina E.S., Zelensky D.V., Mullabaeva S.M., Adamyan L.V. Familial predisposition to uterine leiomyoma: searching for genetic factors that increase the risk of leiomyoma development. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2020, Vol. 26, no. 5, pp. 51-57. (In Russ.)]
6. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Nograles K.E., Tian S., Cardinale I., Chimenti S., Krueger J.G. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2011, Vol. 131, no. 3, pp. 677-687.
7. Ciebiała M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Wojtyła C., Błażej M., Nowicka G., Łukaszuk K., Jakiel G. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2018, Vol. 32, 2058738418779461. doi: 10.1177/2058738418779461.
8. Elahi M.M., Asotra K., Matata B.M., Mastana S.S. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *BBA Mol. Basis Dis.*, 2009, Vol. 1792, no. 3, pp. 163-172.
9. El-Tahan R.R., Ghoneim A.M., El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus*, 2016, Vol. 5, no. 1, 1508. doi: 10.1186/s40064-016-3197-y.
10. Hajeer A.H., Hutchinson I.V. Influence of TNF α gene polymorphisms on TNF α production and disease. *Hum. Immunol.*, 2001, Vol. 62, no. 11, pp. 1191-1199.
11. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., Toti P., Tranquill, A.L., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Uterine leiomyoma: Available medical treatments and new possible therapeutic options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, Vol. 98, no. 3, pp. 921-934.
12. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update*, 2018, Vol. 24, no.1, pp. 59-85.
13. Krsteski J., Jurgec S., Pakiž M., But I., Potočnik U. Polymorphism of the IL13 gene may be associated with Uterine leiomyomas in Slovenian women. *Balk. J. Med. Genet.*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 51-60.
14. Kubik-Huch R.A., Weston M., Nougaret S., Leonhardt H., Thomassin-Naggara I., Horta M., Cunha T.M., Maciel C., Rockall A., Forstner R. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur. Radiol.*, 2018, Vol. 28, no. 8, pp. 3125-3137.
15. Medikare V., Altaf A., Ananthapur V., Deendayal M., Nallari P. Susceptibility Risk Alleles of -238G/A, -308G/A and -1031T/C Promoter Polymorphisms of TNF- α Gene to Uterine Leiomyomas. *Recent Adv. DNA Gene Seq.*, 2015, Vol. 9, no. 1, pp. 65-71.

16. Mekinian A., Tamouza R., Pavy S., Gestermann N., Ittah M., Mariette X., Miceli-Richard C. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, Vol. 22, no. 2, pp. 88-102.
17. Meylan F., Siegel R.M. TNF superfamily cytokines in the promotion of Th9 differentiation and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 39, pp. 21-28.
18. Orciani M., Caffarini M., Biagini A., Lucarini G., Delli Carpini G., Berretta A., Di Primio R., Ciavattini A. Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem Cells Int.*, 2018, Vol. 2018, 1716246. doi: 10.1155/2018/1716246.
19. Pietrowski D., Thewes R., Sator M., Denschlag D., Keck C., Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, Vol. 62, no. 2, pp. 112-117.
20. Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., Timopheeva Yu.S., Koroleva E.G., Marinkin I.O., Aidagulova S.A. Features of Matrix Metalloproteinases MMP2, MMP3, and MMP9 of Regulatory-Region Polymorphism in Patients with Uterine Fibroids. *Cell Tissue Biol.*, 2023, Vol. 17, no. 6, pp. 699-705.
21. Tsukamoto K., Ohta N., Shirai Y., Emi M. A highly polymorphic CA repeat marker at the human tumor necrosis factor alpha (TNFA α) locus. *J. Hum. Genet.*, 1998, Vol. 43, no. 4, pp. 278-279.
22. Upadhyay S., Dubey P.K. Gene variants polymorphisms and uterine leiomyoma: an updated review. *Front. Genet.*, 2024, Vol. 15, 1330807. doi: 10.3389/fgene.2024.1330807.

Авторы:

Коненков В.И. — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, научный руководитель Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Шевченко А.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Konenkov V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Science, Head, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Scientific Director, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Shevchenko A.V., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Прокофьев В.Ф. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Королева Е.Г. — врач — акушер-гинеколог, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Prokofiev V.F., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Koroleva E.G., Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 19.09.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 19.09.2024
Accepted 22.03.2025