

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНОГО РЕГИОНА ГЕНОВ IL-4, IL-6 И IL-10 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шевченко А.В.¹, Голованова О.В.¹, Коломейчук М.Ю.¹,
Коненков В.И.¹, Гарбуков Е.Ю.², Стахеева М.Н.²

¹ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск

²ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Резюме. Несмотря на то что современные представления о роли цитокинов как регуляторов иммунного ответа при опухолевой патологии крайне противоречивы, их роль в процессе онкогенеза не подвергается сомнению. Поскольку регуляция экспрессии цитокинов происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена, нами впервые проведен анализ распределения частот генотипов промоторного региона генов IL-4, IL-6 и IL-10 в группе здоровых женщин и больных РМЖ. Выявлены особенности их распределения в группе с патологией относительно здоровых женщин, в группах с наследственной онкоотягощенностью, в том числе с РМЖ в семейном анамнезе у предыдущих поколений (бабушка, мама) либо у сестер.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, IL-4, IL-6, IL-10.

Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Kolomejchuk M.Ju., Konenkov V.I., Garbukov E.Ju., Stakheeva M.N.

PROMOTOR POLYMORPHISM OF IL-4, IL-6, AND IL-10 GENES AMONG PATIENTS WITH BREAST CANCER

Abstract. In spite of extreme controversies on possible role of cytokines as regulating factors in cancer pathology, their role during carcinogenesis is beyond doubts. Since regulation of cytokine gene expression is known to proceed, mainly, at the level of transcription, from promoter region, we have undertaken an analysis of genotypic frequencies in promoter regions of IL-4, IL-6 and IL-10 genes for a group of relatively healthy women and patients with breast cancer. Some specific features of allelic distribution have been found in groups of healthy women, among cohorts with hereditary predisposition, including the patients with breast cancer who had clustering of the disease in families (i.e., mother, grandmother, or sister been affected). (*Med. Immunol., vol. 11, N 1, pp 21-28*)

Введение

Цитокины принимают непосредственное участие в физиологических и патофизиологических реакциях организма, обеспечивая согласованное действие иммунной, эндокринной и нервной системы. Изменение уровня продукции цитокинов

и особенности их синтеза у определенного индивида может лежать в основе ряда заболеваний. Несмотря на то что современные представления о роли цитокинов как регуляторов иммунного ответа при опухолевой патологии крайне противоречивы, их роль в процессе онкогенеза не подвергается сомнению. Показано, что гены цитокинов сопряженно активируются онкогенами при хромосомных абберациях и при ретровирусных инфекциях, стимулируя пролиферацию неопластических клеток. При опухолевом росте нередко изменяется характер взаимодействий в системе «иммунокомпетентные клетки—цитокины», что может лежать в основе нарушения механизмов реализации противоопухолевой защиты орга-

Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна,
ГУ НИИ клинической и экспериментальной лим-
фологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2.
Тел.: (383) 227-01-94.
Факс: (383) 227-01-96.
E-mail: shalla64@mail.ru

низма [1, 3]. Продуцируемые Th2 лимфоцитами IL-4, IL-6, IL-10 стимулируют гиперпродукцию антител и направляют иммунный ответ по гуморальному типу, подавляя активность Th1-лимфоцитов, что в случае развития злокачественных опухолей, с одной стороны, приводит к угнетению цитотоксических клеток и Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа, с другой — способствует формированию феномена иммунологического усиления роста опухоли за счет «экранирования» антигенных детерминант опухолевых клеток антителами [3].

Наиболее сильный эффект IL-4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов при иммунном ответе. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота, усиливает дифференцировку в цитотоксические Т-клетки, активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал, индуцирует пролиферацию НК-клеток и при определенных условиях может участвовать в генерации ЛАК-клеток и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. IL-4 предотвращает рост опухоли и стимулирует апоптоз опухолевых клеток в клеточных линиях в присутствии IL-4R [6, 17, 33]. Ингибирующий эффект IL-4 обусловлен, как предполагается, снижением экспрессии онкогенов, блокадой клеточного цикла и усилением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на опухолевых клетках [4]. Показано, что IL-4 аналогично IL-6 играет важную роль в регуляции синтеза эстрогенов [26].

IL-6 регулирует дифференцировку В-лимфоцитов и усиливает антителообразование, индуцирует цитотоксичность клеток, не зависящую от экспрессии антигенов МНС. Наряду с выраженным провоспалительным действием он модулирует противоопухолевую активность макрофагов. IL-6 принимает участие в генерации ЛАК-клеток и защищает нейтрофилы от апоптоза, усиливая их цитотоксический потенциал в отношении опухолевых клеток. Однако показано, что IL-6 может индуцировать регрессию опухоли только на ранних этапах роста слабоиммуногенных опухолей, но не оказывает такого эффекта на рост иммуногенных опухолей на поздних этапах их развития. Есть предположения, что при РМЖ IL-6 стимулирует экспрессию эстрогенов и, соответственно, усиливает пролиферацию опухолевых клеток [28]. И это подтверждается тем, что в подавляющем большинстве случаев опухолевая прогрессия при РМЖ сопровождается увеличением сывороточного уровня IL-6 [6, 19].

IL-10 продуцируется Th1 и Th2, моноцитами, макрофагами и имеет широкий спектр действия

с выраженным иммуносупрессивным эффектом. IL-10 снижает активность Th1 в большей степени, чем Th2. Противовоспалительная активность IL-10 проявляется способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов. При различных опухолях отмечено повышение уровня IL-10 и снижение активности Т-киллеров, экспрессии антигенов МНС, ослабление процесса презентации опухолевых ассоциированных антигенов. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4. При различных опухолях отмечено повышение уровня IL-10, при этом считается, что повышение уровня продукции IL-10 является плохим прогностическим признаком и сочетается с выраженной опухолевой прогрессией [8].

Регуляция экспрессии цитокинов происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена. Выявлен функциональный полиморфизм промоторного региона гена IL-4 в позиции -590 С→Т и показана ассоциированность высокой продукции белка с *Т-аллельным вариантом гена. Для IL-6 описана однонуклеотидная замена в позиции -174 G→С, причем *С-аллельный вариант связан со сниженной промоторной активностью гена. В промоторном регионе гена IL-10 выявлено несколько полиморфных сайтов, но только часть из них функциональна. Однонуклеотидная замена в позиции -592 А→С IL-10 обеспечивает различия транскрипционной активности гена, причем -592*А ассоциирован с низкой активностью.

Исходя из ключевой роли цитокинов в развитии неоплазий, мы впервые провели анализ распределения генотипов промоторного региона генов IL-4, IL-6 и IL-10 в группе здоровых женщин и больных РМЖ с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском развития заболевания.

Материалы и методы

Образцы ДНК женщин, больных РМЖ, были предоставлены НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск), образцы ДНК здоровых женщин — НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). В исследование включены 299 больных операбельным раком молочной железы стадии T¹⁻⁴N⁰⁻³M⁰, получавших лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН в 1996-2006 годах. Средний возраст женщин на момент заболевания составил 51,5 лет (20-79 лет). У 110 женщин сохранен менструальный цикл, 188 находились в менопаузе. При гистологическом исследовании операционного материала у 220 человек был диагностирован инфильтрирующий протоковый, у 44 — инфильтрирующий дольковый рак. Уницентрическая форма роста опухоли отмечена

у 267 женщин, у 32 наблюдался мультицентрический рост опухоли (с учетом клинически невыявляемых случаев). У 11 женщин диагностированы метакронные опухоли, у 5 — синхронные опухоли в контралатеральной молочной железе. В семейном анамнезе 116 женщин выявлены онкопатологии различной локализации у родственников 1-3 степени родства, в том числе у 43 из них — наличие РМЖ в предыдущих поколениях (матери, бабушки) либо у сестер. Анализировались первичные документы — истории болезни и амбулаторные карты больных. Сведения о сопутствующих заболеваниях и отягощенности семейного анамнеза взяты со слов пациента или из выписки из истории болезни или справки о предыдущем лечении при их наличии у больного. Донорская группа из 300 женщин соответствовала исследуемой группе больных по возрасту и не имела в анамнезе онкологических заболеваний.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона гена IL-4, IL-6 и IL-10 исследовался в позиции -590 С→Т, -174 G→С и -592 А→С соответственно. Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP — restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров [9, 11, 16, 25], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции Bme18 для IL-4, SfaNI для IL-6 и RsaI для IL-10 («СибЭнзим», г. Новосибирск). Электрофорез проводили в 2% агарозном геле.

Статистическая обработка результатов включала тестирование распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, расчет частот аллелей и генотипов промоторного региона генов. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к развитию патологии судили по величине отношения шансов (odds ratio, OR), достоверность различий между группами проводили методом точной оценки Фишера [7].

Результаты

Впервые проведен анализ распределения генотипов промоторного региона генов IL-4, IL-6 и IL-10 в группе здоровых женщин и больных РМЖ. Распределение частот генотипов в обследуемых группах соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга и частотам в европеоидных

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ IL-4, IL-6 И IL-10 У ПАЦИЕНТОВ С РМЖ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ОПРЕДЕЛЯЛИ ТОЧНЫМ МЕТОДОМ ФИШЕРА)

	РМЖ	Здоровые	OR (колонка1/ колонка2)
	1	2	
IL-4 (-590)	N = 295 %	N = 291 %	
CC	54,6	58,1	0,87*
CT	37,9	36,8	1,05
TT	7,5	5,1	1,48
IL-6 (-174)	N = 287 %	N = 293 %	
CC	19,9	23,9	0,79*
CG	48,1	48,5	0,99
GG	32,0	27,6	1,23*
IL-10 (-592)	N = 290 %	N = 281 %	
AA	7,2	2,5	3,06**
AC	31,7	34,1	0,90
CC	61,1	63,4	0,90

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$

популяциях. Частота IL-4 (-590)*CC в группе с патологией снижена относительно донорской группы (OR = 0,86; $p = 0,04$) (табл. 1). Выявлено, что в группе больных РМЖ носительство генотипа IL-6 (-174)*GG с высокой промоторной активностью достоверно выше относительно контрольной группы (OR = 1,23; $p = 0,03$). Напротив, минорный генотип IL-6 (-174)*CC встречается с меньшей частотой в группе больных (OR = 0,79; $p = 0,04$). При анализе распределения частот генотипов промоторного региона гена IL-10 показано, что у пациентов с РМЖ частота генотипа IL-10 (-592)*AA с низкой транскрипционной активностью возрастает в три раза относительно группы здоровых женщин (OR = 3,06; $p = 0,0047$) и является потенциальным фактором риска развития патологического процесса.

Предполагая, что наследование определенных аллельных вариантов генов цитокинов и, соответственно, их сочетание в генотипах, может быть потенциальным фактором риска развития патологии, мы провели анализ распределения генотипов в группах пациенток с РМЖ с наличием наследственной отягощенности относительно пациенток, в семейном анамнезе которых онкопатологий не выявлялось (табл. 2), и относительно здоровых женщин (табл. 3).

Частота гетерозиготного варианта IL-6 (-174) достоверно снижалась в группе с наслед-

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ IL-4, IL-6 И IL-10 У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ОНКОПАТОЛОГИЯМИ И БЕЗ ОНКООТЯГОЩЕННОСТИ (ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ОПРЕДЕЛЯЛИ ТОЧНЫМ МЕТОДОМ ФИШЕРА)

	РМЖ с наследственной отягощенностью онкопатологиями	РМЖ с наследственной отягощенностью РМЖ	РМЖ без наследственной онкоотягощенности	OR (колонка 1 / колонка 3)	OR (колонка 2 / колонка 3)
	1	2	3		
IL-4 (-590)	N = 116 %	N = 43 %	N = 140 %		
CC	50,0	44,2	56,4	0,77	0,61
CT	41,4	44,2	37,2	1,19	1,34
TT	8,6	11,6	6,4	1,37	1,91
IL-6 (-174)	N = 115 %	N = 42 %	N = 134 %		
CC	21,8	19,0	17,9	1,27	1,08
CG	45,2	52,4	53,7	0,71*	0,95
GG	33,0	28,6	28,4	1,25	1,01
IL-10 (-592)	N = 115 %	N = 43 %	N = 136 %		
AA	10,4	9,3	5,9	1,86	1,64
AC	28,7	32,6	33,1	0,81	0,98
CC	60,9	58,1	61,0	0,99	0,89

Примечание. * – $p < 0,05$

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ IL-4, IL-6 И IL-10 У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ОНКОПАТОЛОГИЯМИ И БЕЗ ОНКООТЯГОЩЕННОСТИ ОТНОСИТЕЛЬНО КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ОПРЕДЕЛЯЛИ ТОЧНЫМ МЕТОДОМ ФИШЕРА)

	РМЖ с наследственной отягощенностью онкопатологиями	РМЖ с наследственной отягощенностью РМЖ	РМЖ без наследственной отягощенности онкопатологиями	Здоровые	OR (колонка 1 / колонка 4)	OR (колонка 2 / колонка 4)	OR (колонка 3 / колонка 4)
	1	2	3	4			
IL-4 (-590)	N = 116 %	N = 43 %	N = 140 %	N = 291 %			
CC	50,0	44,2	56,4	58,1	0,72 *	0,57*	0,93
CT	41,4	44,2	37,2	36,8	1,21	1,36	1,02
TT	8,6	11,6	6,4	5,1	1,74	2,42	1,26
IL-6 (-174)	N = 115 %	N = 42 %	N = 134 %	N = 293 %			
CC	21,8	19,0	17,9	23,9	0,89	0,75	0,70*
CG	45,2	52,4	53,7	48,5	0,88	1,17	1,23
GG	33,0	28,6	28,4	27,6	1,29	1,05	1,04
IL-10 (-592)	N = 115 %	N = 43 %	N = 136 %	N = 281 %			
AA	10,4	9,3	5,9	2,5	4,56**	4,01*	2,45
AC	28,7	32,6	33,1	34,1	0,78	0,93	0,95
CC	60,9	58,1	61,0	63,4	0,90	0,80	0,91

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$.

ственными онкопатологиями до 45,2% относительно группы без наследственной онкоотягощенности, где эта величина составила 53,7% (OR = 0,71; $p = 0,04$). Каких-либо различий в распределении генотипов IL-4 (-590) и IL-10 (-592) между группами нами выявлено не было.

Анализ распределения генотипов IL-4 (-590), IL-6 (-174) и IL-10 (-592) у пациентов с наследственной отягощенностью онкопатологиями и без онкоотягощенности относительно здоровых женщин выявил снижение гомозиготного варианта IL-4*CC у больных РМЖ с наследственной отягощенностью онкопатологиями (OR = 0,72; $p = 0,02$) и с наличием РМЖ у ближайших родственников (OR = 0,57; $p = 0,03$) относительно здоровых. Частота IL-10*AA, определяющего низкую экспрессию гена у пациентов с наследственными онкопатологиями, и в частности РМЖ, напротив, достоверно выше относительно здоровых (OR = 4,56; $p = 0,001$) и (OR = 4,01; $p = 0,036$) соответственно. Что касается IL-6, то выявлены достоверные различия в распределении генотипов между пациентами, близкие родственники которых не имели злокачественных новообразований, и здоровыми женщинами. Частота IL-6*CC генотипа с низкой транскрипционной активностью у больных РМЖ без наследственной отягощенности снижена (OR = 0,70; $p = 0,03$).

Обсуждение

Ключевая роль интерлейкинов в межклеточных взаимодействиях и разнообразие их биологических функций не ставит под сомнение их значение в патогенезе неоплазий. Патогенез заболевания может быть обусловлен в том числе и нарушением баланса в системе цитокинов. Так, имеются данные о дисбалансе интерлейкинов и изменении профиля цитокинов, продуцируемых как Th1, так и Th2 при различных злокачественных новообразованиях [4, 23, 32]. IL-4, IL-6 и IL-10 — цитокины, играющие важную роль в патогенезе рака молочной железы [6]. При определении продукции целого ряда патогенетически значимых цитокинов у российских пациентов с РМЖ показано, что лишь высокий уровень продукции IL-4 связан с неблагоприятным исходом. При этом более высокий уровень продукции IL-4 не ассоциирован с лимфогенным метастазированием, что косвенно свидетельствует о различных путях вовлечения IL-4 в процессы лимфогенного и гематогенного метастазирования [5]. Исследования по полиморфизму промоторного региона гена, ответственного за уровень продукции IL-4 у пациентов с неопластическими процессами показали увеличение частоты *T IL-4 (-590) аллельного варианта с высокой промотор-

ной активностью у пациентов с колоректальной аденокарциномой [33], метастазирующим раком почки [22], и увеличенную частоту *TT-генотипа у Тайваньских пациентов с лейомиомой [21]. Противоположный результат — с достоверным снижением *TT-генотипа показан греческими исследователями у группы европейских пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости [31]. Однако авторы ссылаются на то, что результаты их анализа противоречат полученным ранее на других популяционных группах. Анализ полиморфизма промоторного региона IL-4 у пациентов с РМЖ до настоящего времени не проводился, поэтому результаты наших исследований, выявивших снижение IL-4 (-590)*CC генотипа у больных женщин относительно здоровых и сохранение этой ассоциации при анализе генотипа пациенток, родственники которых в этом или предыдущих поколениях страдали онкопатологиями различной локализации, включая РМЖ, можно считать пилотными и практически коррелирующими с данными для злокачественных новообразований других локализаций.

IL-6 — плейотропный провоспалительный цитокин, участием которого в процессе ангиогенеза отводят существенную роль. Исследования *in vitro* показали, что под действием IL-6 происходит стимуляция роста клеточных линий рака молочной железы. Высокие сывороточные уровни связывают с большим метастатическим поражением, плохим клиническим прогнозом [35], недостаточным ответом на проводимую терапию [34], в том числе на химиотерапию [12] и гормональную терапию [27].

Поскольку на сывороточные уровни конкретного цитокина в процессе иммунного ответа влияет множество факторов, сделаны попытки связать с патологией не уровень продукции белка, а функциональный полиморфизм промоторного региона гена, ответственного за экспрессию. Наиболее изученный полиморфный сайт промоторного региона гена IL-6 расположен в позиции (-174) с заменой G→C. Показано, что *C-аллельный вариант ассоциирован с более низким уровнем продукции. В ряде исследований показано, что наличие у женщин *C-аллельного варианта гена значительно снижает риск развития рака молочной железы [29]. У женщин, имеющих в генотипе *C-аллельный вариант, наблюдается высокая чувствительность и хороший прогноз после высоких доз химиотерапии [13, 14]. Присутствие по крайней мере одного *C-аллельного варианта в промоторном регионе гена IL-6 (-174) связывают с низким риском развития заболевания. У пациенток с гомозиготным генотипом *GG, страдающих РМЖ, быстрее поражаются лимфоузлы, развивается процесс ме-

тастазирования, выше риск летального исхода по сравнению с пациентками с *СС гомозиготным генотипом [15]. Однако в ряде сообщений указано на отсутствие каких-либо ассоциаций полиморфизма промоторного региона гена IL-6 с риском развития РМЖ, ответом на терапию [2, 30]. Нами подтверждена ассоциация *GG генотипа с высоким риском развития РМЖ. При сравнении группы пациенток с РМЖ без наследственной отягощенности относительно здоровых женщин нами выявлено достоверное снижение частоты гомозиготного генотипа у пациенток с РМЖ относительно контрольной группы, что свидетельствует об участии полиморфизма исследуемого цитокина в развитии патологии, но скорее через сложные сети межклеточных взаимодействий.

Двойственные особенности биологической функции IL-10 в развитии РМЖ вызывают особый интерес. С одной стороны, это противовоспалительный, потенциально способствующий развитию злокачественных процессов цитокин, с другой стороны — участвующий в ингибировании неоангиогенеза [8]. Анализ экспрессии mRNA IL-10 у пациентов с РМЖ показал, что высокий уровень экспрессии коррелирует с высоким сывороточным уровнем IL-10 и достоверно ассоциируется с развитием заболевания и с клинической стадией [18]. С другой стороны, специфический генотип, характеризующийся низкой экспрессией IL-10 (*AA генотип) связан с более неблагоприятным клиническим течением заболевания [10].

Ассоциированность с онкопатологиями функционального полиморфизма IL-10 исследуется сравнительно недавно. Генотип, связанный с низким уровнем экспрессии белка как фактор риска для развития и прогрессии, показан при меланоме, определенных гистологических формах рака желудка, почечной карциноме. Для ряда других онкопатологий — гепатоцеллюлярная карцинома после перенесенного гепатита В, эпителиально-клеточная карцинома кожи, множественная миелома — фактором риска является противоположный генотип [20]. Результаты исследований у пациентов с РМЖ противоречивы. Показано, что у женщин с более высокой экспрессией IL-10, обусловленной генетическим полиморфизмом, риск развития рака молочной железы значительно ниже [8, 24]. Есть сообщения о риске развития РМЖ у женщин с генотипом, отвечающим за низкую транскрипционную активность гена, но не найдено ассоциаций с размером опухоли и возрастом пациенток, гистологическими характеристиками и уровнями эстрогена и прогестерона. По другим данным, гаплотип с низкой промоторной активностью,

включающий 5 полиморфных позиций, является протективным в отношении развития РМЖ, но не является сдерживающим прогрессию заболевания в случае развития патологии [20].

По результатам нашего исследования, именно генотип *AA IL-10 (-592) достоверно выше в группе пациенток с РМЖ относительно здоровых женщин (доверительный интервал $OR\ 1,21 < 3,06 < 8,05$). Кроме того, эта ассоциированность сохраняется при анализе распределения частот генотипов у пациентов с наследственной отягощенностью онкопатологиями относительно здоровых женщин (доверительный интервал $OR\ 1,62 < 4,56 < 13,22$) и при наследственной отягощенности РМЖ у пациенток с заболеванием относительно здоровых (доверительный интервал $OR\ 1,49 < 4,01 < 10,62$).

Очевидно, противоречивые данные отражают особенности двойственной биологической функции IL-10, кроме того, ассоциация между генотипом IL-10 и продукцией IL-10 может отличаться в опухолевых тканях и зависеть от антигенных и неантигенных стимулов [8].

Полученные нами результаты являются плотными в популяции Западной Сибири и предполагают дальнейшее исследование с учетом клинических особенностей развития неопластического процесса в данной группе. Учитывая выявленные в ряде исследований закономерности ответа на терапию, ассоциированные с генотипами IL-4, IL-6 и IL-10 с разной промоторной активностью, полученные нами результаты свидетельствуют об актуальности дальнейших исследований с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском заболевания и чувствительностью к химиотерапии рака молочной железы при многофакторном расчете прогноза развития заболевания.

Список литературы

1. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Гарбуков Е.Ю. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных с пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы // Цитокины и воспаление. — 2006 — Т. 5, №1. — С. 37-43.
2. Литовкин К.В., Доменюк В.П., Бубнов В.В., Запорожан В.Н. Полиморфизм —174G/C в промоторе гена IL-6 у больных раком молочной железы и миомой матки: популяционный анализ на основе сравнения контрольной и опытных групп — <http://www.exp-oncology.com.ua/ru/archives/33/650.html>.
3. Родионов С.Ю., Черешнев В.А., Орлова Е.Г., Тараненко Л.А., Сибиряк С.В., Орлов О.А., Шур Н.Н., Крапивина О.А., Суховая Д.А. Содержание сывороточных цитокинов у онкологиче-

ских больных при иммуно- и полихимиотерапии с применением альфа-фетопротеина человека // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 36-39.

4. Тугуз А.Р., Анисимова Н.Ю., Вершинина М.В. Соотношение основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // Иммунология. — 2003. — Т. 3. — С. 184-186.

5. Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н., Гарбуков Е.Ю., Завьялова М.В., Глушенко С.А., Малиновская Е.А., Дорошенко А.В., Красулина Н.А. Молекулярно-генетические факторы прогрессии как критерии прогноза у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы // Российский Онкологический Портал. X Российский онкологический конгресс. — М., 2006.

6. Balasubramanian S.P., Azmy I.A.F., Higham S.E., Wilson A.G., Cross S.S., Cox A., Brown N., Reed M.W. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review // BMC Cancer. — 2006. — Vol. 188, N 6. — <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/188>.

7. Bland J. M., Altman D.G. Education and debate. The odds ratio // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1468.

8. Brower V. Researchers Attempting To Define Role of Cytokines in Cancer Risk // Journal of the National Cancer Institute. — 2005. — Vol. 97, N 16. — P. 1175-1177.

9. Cantagrel A., Navaux F., Loubet-Lessonlie P. IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-4, and IL-10 gene polymorphisms // Arthr Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 6. — P. 1093-1100.

10. Caruso C., Lio D., Cavallone L., Franceschi C. Aging, Longevity, Inflammation, and Cancer // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1028. — P. 1-13.

11. Choi E., Lee H. J., Yoo T., Chanock S.A. Common haplotype of interleukin-4 gene IL-4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children // The Journal of Infectious Diseases. — 2002. — Vol. 186. — P. 1207-1211.

12. Conze D., Weiss L., Regen P. S., Bhushan A., Weaver D., Johnson P., Rincon M. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P. 8851-8858.

13. DeMichele A., Martin A.M., Mick R., Gor P., Wray L., Klein-Cabral M., Athanasiadis G., Colligan T., Stadtmauer E., Weber B. Interleukin-6 (IL-6) — 174G/C gene polymorphism and outcome after high dose chemotherapy (HDC) and autologous peripheral stem cell transplant (PSCT) for high

risk breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 170.

14. DeMichele A., Martin A.-M., Mick R., Gor P., Wray L., Klein-Cabra M., Athanasiadis G., Colligan T., Stadtmauer E., Weber B. Interleukin-6 — 174G→C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63, N 22. — P. 8051-8056.

15. DeMichele A.D., Martin A.-M., Weber B.L. IL-6 variants as modifiers of breast cancer outcome // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. — 2004. — Vol. 45. — P. 1316-1317.

16. Fernandez-Real J.-M., Vendrell J., Richart C., Gutierrez C., Ricart W. Platelet count and Interleukin 6 Gene polymorphism in healthy subjects // BMC Medical Genetics. — 2001. — Vol. 2(6). — <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/2/6>.

17. Gooch J.L., Lee A.V., Yee D. Interleukin-4 inhibits growth and induces apoptosis in human breast cancer cells // Cancer research. — 1998. — Vol. 58. — P. 4199-4205.

18. Guzowski D., Chandrasekaran A., Gawel C., Palma J., Koenig J., Ping Wang X., Dosik M., Kaplan M., Chu C.C., Chavan S., Furie R., Albesiano E., Chiorazzi N., Goodwin L. Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms in the Promoter Region of Interleukin-10 by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography // Journal of Biomolecular Techniques. — 2005. — Vol. 16. — P. 154-166.

19. Heneghan M.A., Johnson P.J., Clare M., Ho S., Harrison P.M., Donaldson P.T. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in hepatocellular carcinoma in Hong Kong Chinese // Int. J. Gastrointest Cancer. — 2003. — Vol. 34, N 1. — P. 19-26.

20. Howell W.M., Rose-Zerilli M.J. Cytokine Gene Polymorphisms, Cancer Susceptibility, and Prognosis // National Blood J. Nutr. — 2007. — Vol. 137. — P. 194-199.

21. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai C.H., Lin C.C., Tsai F.J. Interleukin (IL)-12 receptor beta1 codon 378 G homozygote and allele, but not IL-1 (beta-511 promoter, 3953 exon 5, receptor antagonist), IL-2 14, IL-4-590 intron 3, IL-8 3'-UTR 2767, and IL-18 105, are associated with higher susceptibility to leiomyoma // Fertil Steril. — 2007. — Vol. 87 (4). — P. 886- 895.

22. Kleinrath T., Gassner C., Lackner P., Thurnher M., Ramoner R. Interleukin-4 promoter polymorphisms: a genetic prognostic factor for survival in metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, N 7. — P. 845-851.

23. Kundu N., Beaty T.L., Jackson M.J., Fulton A.M. Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in a murine model of breast cancer //

- J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — Vol. 88, N 8. — P. 536-541.
24. Langsenlehner U., Kripl P., Renner W., Yazdani-Biuki B., Eder T., Köppel H., Wascher T.C., Paulweber B., Samonigg H. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk // Breast Cancer Research and Treatment. — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 113-115.
25. Mock C.C., Lanchbury J.S., Chan D.W., Lau C.S. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P. 1090-1095.
26. Nagai S., Toi M. Interleukin-4 and breast cancer // Breast Cancer. — 2000. — Vol. 7(3). — P. 181-186.
27. Nishimura R., Nagao K., Miyayama H., Matsuda M., Baba K., Matsuoka Y., Yamashita H., Fukuda M., Mizumoto T., Hamamoto R. An analysis of serum interleukin-6 levels to predict benefits of medroxyprogesterone acetate in advanced or recurrent breast cancer // Oncology. — 2000. — Vol. 59. — P. 166-173.
28. Purohit A., Newman P.S., Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer // Breast Cancer Res. — 2002. — Vol. 4. — P. 65-69.
29. Slattery M.L., Curtin K., Baumgartner R., Sweeney C., Byers T., Giuliano A.R., Baumgartner K.B., Wolff R.R. IL-6, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk in women living in the southwestern United States // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 747-755.
30. Smith K.C., Bateman A.C., Fussell H.M., Howell W.M. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis // European Journal of Immunogenetics. — 2004. — Vol. 31, N 4. — P. 167-173.
31. Vairaktaris E., Yannopoulos A., Vassiliou S., Serefoglou Z., Vylliotis A., Nkenke E., Critselis E., Avgoustidis D., Yapijakis C., Neukam F.W., Patsouris E. Strong association of interleukin-4 (-590 C/T) polymorphism with increased risk for oral squamous cell carcinoma in Europeans // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. — 2007. — Vol. 104, N 6. — P. 796-802.
32. Venetsanakos E., Beckman I., Bradley J., Skinner J.M. High incidence of interleukin-10 mRNA but not interleukin-2 mRNA detected in human breast tumours // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75, N 12. — P. 1826-1830.
33. Yannopoulos A., Nikiteas N., Chatzitheofylaktou A., Tsigris C. The (-590 C/T) polymorphism in the interleukin-4 gene is associated with increased risk for early stages of colorectal adenocarcinoma // In Vivo. — 2007. — Vol. 21, N 6. — P. 1031-1035.
34. Yokoe T., Iino Y., Morishita Y. Trends of IL-6 and IL-8 levels in patients with recurrent breast cancer: preliminary report // Breast Cancer. — 2000. — Vol. 7. — P. 187-190.
35. Zhang G.J., Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma // Anticancer Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 1427-1432.

поступила в редакцию 23.09.2008

принята к печати 25.10.2008