

РОЛЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ РЯДА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

© 2019 г. Л. Ф. Юсупова^{1, *}, А. Х. Нургалиева^{1, *}, И. Р. Гилязова², Д. С. Прокофьева¹,
Ф. Р. Мунасыпов³, Ш. М. Хуснутдинов³, Р. Р. Рахимов³, Р. Р. Абдеев³,
Д. Д. Сакаева³, Э. К. Хуснутдинова^{1, 2}

¹Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450076 Россия

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

³Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: liliyagallyatova@mail.ru

Поступила в редакцию 16.04.2018 г.

После доработки 08.06.2018 г.

Принята к публикации 04.07.2018 г.

Про- и противовоспалительные цитокины модулируют воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка. Анализ ассоциаций аллельных вариантов генов цитокинов при опухолевой трансформации слизистой оболочки является актуальной проблемой, решение которой дает возможность выявить особенности продукции иммунокомпетентными клетками медиаторов воспаления при канцерогенезе желудка. Проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1β*, *rs71941886* гена *IL1RN*, *rs4073* гена *IL8* и *rs1800872* гена *IL10* у 221 пациента с установленным диагнозом “рак желудка”, а также у 279 неродственных здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Обнаружены ассоциации аллеля *C* и генотипа *C/C* полиморфного варианта *rs1143634* гена *IL1β* с риском развития злокачественных опухолей желудка у мужчин, проживающих в нашей республике. Показаны статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов *rs16944* гена *IL1β* и *rs1800872* гена *IL10* среди больных и индивидов контрольной группы в зависимости от клинических особенностей заболевания. С помощью алгоритма APSampler выявлены сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные как с пониженным, так и с повышенным риском развития рака желудка. Наиболее значимыми оказались: *IL1β* (*rs1143634*)**T* + *IL1β* (*rs16944*)**T/T*, *IL8***A* + *IL10***A* + *IL1β* (*rs1143634*)**T* + *IL1β* (*rs16944*)**T*, *IL10***A* + *IL1RN***2/2*. Полученные результаты подтверждают влияние исследованных аллельных вариантов генов цитокинов на риск развития рака желудка и играют важную роль для понимания генетической структуры изучаемой патологии.

Ключевые слова: рак желудка, цитокины, ассоциация, аллель, полиморфный вариант.

DOI: 10.1134/S0016675819030172

Онкологические заболевания представляют глобальную угрозу для здоровья населения. У десятков миллионов жителей нашей планеты ежегодно диагностируется рак, при этом более половины из них умирают от этой болезни [1]. Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. Исследователи стремятся понять причины возникновения рака, найти новые способы его профилактики и лечения. Наиболее частыми формами злокачественных опухолей являются рак легкого, молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы и желудка [1].

Рак желудка (РЖ) входит в число лидирующих причин смерти от онкологических заболеваний в

мире [1]. В Российской Федерации рак данной локализации занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей по заболеваемости и второе – по смертности. В 2016 г. выявлено 37135 новых случаев РЖ. Заболеваемость составила 25.32 на 100000 населения и заняла шестое место (6.2%) в структуре онкозаболеваний. Смертность достигла уровня 20.15 на 100000 населения (10.0%), что соответствует второму месту среди мужчин (10.8%) и третьему – среди женщин (9.1%) [2].

РЖ является многофакторным заболеванием, т.е. возникает как результат взаимодействия генетических и средовых влияний. К известным факторам риска развития данной патологии относят особенности питания, курение, инфицирование

бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и др. [3]. Наследственную предрасположенность к развитию РЖ связывают с носительством мутаций в ряде генов, таких как *CDH1*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2* и другие [4]. Однако лишь небольшая часть аденокарцином желудка возникает в рамках явной наследственной предрасположенности, только около 5–10% больных имеют отягощенный семейный анамнез, в большинстве же случаев встречается спорадический РЖ [5]. В связи с этим для поиска причин возникновения и развития злокачественных новообразований этого органа рассматриваются и другие гены, молекулярные события в которых могут стать ключевым фактором в малигнизации клеток.

Известно, что РЖ развивается в несколько этапов. Современные представления о канцерогенезе желудка указывают на ведущую роль в этом процессе длительного течения хронического воспаления в слизистой оболочке [6]. Хроническое воспаление развивается у генетически восприимчивых индивидов с дефектами в защитных механизмах слизистой оболочки желудка или нарушением регуляции иммунных реакций цитокинами [6]. Следовательно, генетические вариации в генах цитокинов могут влиять на внутренние индивидуальные ответы организма и восприимчивость к болезни. Гены, кодирующие про- и противовоспалительные цитокины, часто рассматриваются при многих гастродуоденальных заболеваниях. Хотя связь между воспалением и РЖ хорошо установлена, механизмы, вовлеченные в этот процесс, еще остаются неясными. В этой связи актуальным представляется исследование аллельных вариантов генов ключевых про- и противовоспалительных цитокинов для определения их роли в развитии РЖ.

Целью настоящей работы стал поиск ассоциаций аллельных вариантов генов цитокинов *IL1 β* (*rs1143634* и *rs16944*), *IL1RN* (*rs71941886*), *IL8* (*rs4073*) и *IL10* (*rs1800872*) с риском развития РЖ в Республике Башкортостан (РБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для нашего исследования послужили образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров в возрасте от 25 до 88 лет, проживающих в г. Уфа РБ. Группа больных состояла из 221 человека с клинически установленным диагнозом “рак желудка” и находилась на лечении в ГБУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер”. Согласно этнической принадлежности группу больных пациентов представляли 100 русских, 97 татар, 19 башкир и 5 индивидов другой национальности. В качестве контроля исследована группа здоровых доноров без каких-либо признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, состоящая из 279 человек различной этни-

ческой принадлежности (135 русских, 104 татарина, 33 башкира и 7 индивидов другой национальности). Распределение по половому признаку среди больных было следующим: мужчин – 125, женщин – 96; среди индивидов контрольной группы: мужчин – 206, женщин – 73. Кроме того, группа больных РЖ была разделена на подгруппы в зависимости от степени дифференцировки опухоли: высоко- и умереннодифференцированный РЖ – 90 пациентов, низкодифференцированный и недифференцированный РЖ – 121 пациент. Все испытуемые прошли анкетирование, учитывающее национальную принадлежность до трех поколений, год рождения, статус курения, тип питания, наличие у близких родственников отягощенности по онкологическим заболеваниям, а также подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью [7]. Амплификацию исследованных локусов ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе “GeneAmp PCR System 2720” производства компании “Applied Biosystems” (США). Определение нуклеотидных замен проводили методом ПЦР и ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Перечень исследованных локусов, последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, названия рестриктаз представлены в табл. 1.

Результаты ПЦР и ПДРФ-анализа оценивали методом электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного обеспечения MS Office Excel. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применяли критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность (<http://www.biometrika.tomsk.ru/>). В исследованиях полиморфных маркеров с числом аллелей больше двух вводилась поправка Бонферрони на число множественных сравнений. Значения достоверности p дополнительно умножались на величину $(N - 1)$, где N – число аллелей полиморфного маркера. Необходимость введения этой поправки обусловлена тем фактом, что данные для разных аллелей не являются независимыми. При обнаружении статистически значимых различий ($p < 0.05$) между исследуемыми выборками проводили оценку показателя отношения шансов (odds ratio, OR), а также границ его 95%-ного доверительного интервала (95% CI) [8].

Таблица 1. Полиморфные варианты, последовательности праймеров, номенклатура аллелей анализируемых ДНК-локусов

Ген	Полиморфный вариант, dbSNP	Праймеры, 5' – 3'	Рестриктаза, аллели, размер фрагментов
<i>IL1β</i> 2q14.1	<i>c.315C>T</i> , <i>rs1143634</i>	GTTGTCATCAGACTTTGACC TTCAGTTCATATGGACCAGA	<i>TaqI</i> , T – 249 пн, C – 135 + 114 пн
<i>IL1β</i> 2q14.1	<i>c.-598T>C</i> , <i>rs16944</i>	TGGCATTGATCTGGTTCATC GTTTAGGAATCTTCCCCTT	<i>Eco881 (AvaI)</i> , T – 304 пн, C – 190 + 114 пн
<i>IL1RN</i> 2q14.1	<i>VNTR</i> , <i>rs71941886</i>	TCCTGGTCTGCAGGTA CTCAGCAACACTCCTAT	1 – 412 пн, 2 – 240 пн, 3 – 498 пн, 4 – 326 пн, 5 – 584 пн
<i>IL8</i> 4q13.3	<i>c.-352A>T</i> , <i>rs4073</i>	TTGGCTGGCTTATCTTCACC GAGGAAATCCACGATTTGC	<i>MunI</i> , T – 350 пн, A – 183 + 167 пн
<i>IL10</i> 1q32.1	<i>c.-627A>C</i> , <i>rs1800872</i>	CCTAGGTCACAGTGACGTGG GGTGAGCACTACCTGACTAGC	<i>RsaI</i> , C – 412 пн, A – 236 + 176 пн

Для мета-анализа результатов по выборкам русских и татар использовали программу WinPepi v. 11.32 (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) [9]. Для вычисления значения OR и уровня значимости рассматривали модели с фиксированным (метод Мантеля–Хензеля) и случайным (метод Дерсимоньяна–Лэйрда) эффектами. Для оценки статистической гетерогенности выборок использовали критерий I^2 (доля изменчивости, обусловленная неоднородностью выборок) [10]. При значении $I^2 < 30\%$ гетерогенность оценивали как легкую, при I^2 в пределах 30–50% – как умеренную, а при $I^2 > 50\%$ – как гетерогенную.

Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РЖ, осуществляли с помощью программы APSampler 3.6.1 (<http://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Основной алгоритм этой программы описан в статье Фаворова с соавт. [11]. В качестве поправки на множественность сравнений использовали перестановочный тест (Permutation Test), статистически значимыми считали различия при $P_{perm} < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных РЖ и индивидов контрольной группы из РБ проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов пяти полиморфных вариантов: *rs1143634* (*c.315C>T*) и *rs16944* (*c.-598T>C*) гена интерлейкин-1β (*IL1β*), *rs71941886* (*VNTR*) гена рецепторного антагониста интерлейкина-1 (*IL1RN*), *rs4073* (*c.-352A>T*) гена интерлейкин-8 (*IL8*) и *rs1800872* (*c.-627A>C*) гена интерлейкин-10 (*IL10*). Наблюдаемое распределение частот генотипов по всем полиморфным локусам соответствует ожидаемому из уравнения Харди–Вайнберга. Поскольку население РБ в этническом отношении является неоднородным, исследуемая выборка была разделена на подгруппы в зависи-

мости от этнической принадлежности. В отдельные группы были выделены русские и татары. Другие национальности в данном исследовании не учитывались ввиду их немногочисленности в обеих репрезентативных выборках. Было проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов с целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска развития РЖ между выборками больных и индивидов контрольной группы соответствующей этнической и гендерной принадлежности.

Ген *IL1β* картирован на длинном плече хромосомы 2 в области 2q14. Индивидуальная вариация в экспрессии гена *IL1β* зависит от функциональных полиморфных локусов. Описаны полиморфные варианты в пятом экзоне (*c.315C>T*) и в промоторной области (*c.-598T>C*) гена *IL1β* [12, 13]. Нами проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов данных однонуклеотидных замен (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) с риском развития РЖ для жителей РБ. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1143634* гена *IL1β* среди больных РЖ и здоровых доноров из РБ представлено в табл. 2.

В ходе исследования полиморфного варианта *rs1143634* получены следующие результаты: в распределении частот аллелей и генотипов среди здоровых индивидов выявлены гендерные различия. У мужчин гораздо реже (в 45.0% случаев), чем у женщин (в 62.50% случаев) обнаруживался генотип *rs1143634*С/С* ($\chi^2 = 5.80$; $p = 0.016$) и, напротив, генотип *rs1143634*С/Т* у мужчин встречался гораздо чаще, чем у женщин (в 46.50% против 27.78% случаев) ($\chi^2 = 6.89$; $p = 0.009$). Аллель *rs1143634*С* и генотип *rs1143634*С/С* являются для мужчин маркерами повышенного риска развития РЖ ($\chi^2 = 7.39$; $p = 0.007$; OR = 1.69; 95% CI 1.17–2.44 и $\chi^2 = 7.83$; $p = 0.005$; OR = 1.96; 95% CI 1.24–3.09 соответственно), а маркерами понижен-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1143634* гена *IL1β* у больных РЖ и здоровых доноров

Выборка		Генотипы			Аллели		Объем выборки
		<i>T/T</i>	<i>C/T</i>	<i>C/C</i>	<i>T</i>	<i>C</i>	
		число (%)			число (%)		
Больные РЖ	Русские	9 (9.00)	34 (34.00)	57 (57.00)	52 (26.00)	148 (74.00)	100
	Татары	4 (4.12)	34 (35.05)	59 (60.82)	42 (21.65)	152 (78.35)	97
	Мужчины	6 (4.80)	42 (33.60)	77 (61.60)	54 (21.60)	196 (78.40)	125
	Женщины	8 (8.33)	35 (36.46)	53 (55.21)	51 (26.56)	141 (73.44)	96
	В целом	14 (6.33)	77 (34.84)	130 (58.82)	105 (23.76)	337 (76.24)	221
Контроль	Русские	15 (11.45)	55 (41.98)	61 (46.57)	85 (32.44)	177 (67.56)	131
	Татары	7 (7.22)	32 (32.99)	58 (59.79)	46 (23.71)	148 (76.29)	97
	Мужчины	17 (8.50)	93 (46.50)	90 (45.00)	127 (31.75)	273 (68.25)	200
	Женщины	7 (9.72)	20 (27.78)	45 (62.50)	34 (23.61)	110 (76.39)	72
	В целом	24 (8.83)	113 (41.54)	135 (49.63)	161 (29.60)	383 (70.40)	272

ного риска для этой же группы испытуемых – аллель *rs1143634*T* и генотип *rs1143634*C/T* ($\chi^2 = 7.39$; $p = 0.007$; OR = 0.59; 95% CI 0.41–0.86 и $\chi^2 = 4.75$; $p = 0.029$; OR = 0.58; 95% CI 0.37–0.93 соответственно).

Кроме этого, нами было проведено сравнение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1143634* между группой здоровых доноров и пациентов, имеющих опухоли разной степени дифференцировки. Оказалось, что у пациентов с высоко- и умереннодифференцированным РЖ чаще встречаются аллель *rs1143634*C* и генотип *rs1143634*C/C* ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.004$; OR = 1.87; 95% CI 1.23–2.85 и $\chi^2 = 8.25$; $p = 0.004$; OR = 2.13; 95% CI 1.29–3.53 соответственно) и реже встречаются аллель *rs1143634*T* и генотип *rs1143634*C/T* ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.004$; OR = 0.53; 95% CI 0.35–0.81 и $\chi^2 = 4.86$; $p = 0.027$; OR = 0.54; 95% CI 0.32–0.91 соответственно) по сравнению с контрольной выборкой.

В данном исследовании также проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены *rs16944* гена *IL1β* у больных РЖ и здоровых доноров из РБ. Сравнительный анализ выявил, что генотип *rs16944*T/T* достоверно реже встречается у пациентов с недифференцированным и низкодифференцированным РЖ (в 12.40% случаев), чем у здоровых доноров (в 21.86% случаев) ($\chi^2 = 4.32$; $p = 0.038$; OR = 0.51; 95% CI 0.27–0.93).

IL1RN так же, как и ген *IL1β*, расположен на длинном плече хромосомы 2, в позиции 2q14.1. В гене *IL1RN* определен минисателлитный полиморфизм – вариабельность по числу 86-членных tandemных повторов (VNTR – Variable Number of Tandem Repeats) во втором интроне, который

предполагает существование пяти аллелей, имеющих определенное число повторов [14]. В выборках нашего региона выявлено пять вариантов аллелей: *IL1RN*1*, *IL1RN*2*, *IL1RN*3*, *IL1RN*4*, *IL1RN*5* и семь вариантов возможных генотипов: *IL1RN*1/1*, *IL1RN*1/2*, *IL1RN*1/3*, *IL1RN*1/4*, *IL1RN*1/5*, *IL1RN*2/2* и *IL1RN*2/3*. При сравнении групп больных РЖ со здоровыми донорами статистически значимых ассоциаций аллелей и генотипов *rs71941886* гена *IL1RN* с риском развития РЖ не обнаружено.

В локусе гена *IL8* идентифицировано множество функциональных SNP, некоторые из которых способны изменять его экспрессию. В настоящей работе проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs4073* гена *IL8* у больных РЖ и здоровых доноров из РБ. Разделение выборки больных и контроля на подгруппы в зависимости от этнической и гендерной принадлежности не выявило ассоциаций описываемого ДНК-локуса с риском развития РЖ. Показано, что у татар гетерозиготный генотип *rs4073*A/T* гораздо чаще встречается в группе больных, чем среди здоровых доноров, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0.05$).

Интерлейкин-10 является многофункциональным цитокином. Ген, который кодирует данный цитокин, расположен в первой хромосоме в положении 1q31-1q32 и содержит четыре экзона [15]. Нами проведено исследование ассоциации аллелей и генотипов *rs1800872* гена *IL10* с риском развития РЖ для жителей РБ. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1800872* гена *IL10* среди больных РЖ и здоровых доноров из РБ представлено в табл. 3.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1800872* гена *IL10* у больных РЖ и здоровых доноров

Выборка		Генотипы			Аллели		Объем выборки
		<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	
		число (%)			число (%)		
Больные РЖ	Русские	1 (1.00)	36 (36.00)	63 (63.00)	38 (19.00)	162 (81.00)	100
	Татары	8 (8.25)	52 (53.61)	37 (38.14)	68 (35.05)	126 (64.95)	97
	Мужчины	5 (4.00)	55 (44.00)	65 (52.00)	65 (26.00)	185 (74.00)	125
	Женщины	6 (6.25)	44 (45.83)	46 (47.92)	56 (29.17)	136 (70.83)	96
	В целом	11 (4.98)	99 (44.80)	111 (50.23)	121 (27.38)	321 (72.62)	221
Контроль	Русские	7 (5.83)	46 (38.34)	67 (55.83)	60 (25.00)	180 (75.00)	120
	Татары	12 (12.77)	42 (44.68)	40 (42.55)	66 (35.11)	122 (64.89)	94
	Мужчины	14 (7.95)	72 (40.91)	90 (51.14)	100 (28.40)	252 (71.60)	176
	Женщины	6 (8.22)	29 (39.73)	38 (52.05)	41 (28.08)	105 (71.92)	73
	В целом	20 (8.03)	101 (40.56)	128 (51.41)	141 (28.31)	357 (71.69)	249

Ассоциативный анализ полиморфного варианта *rs1800872* показал этнические различия среди здоровых доноров. У русских аллель *rs1800872*C* обнаруживался чаще (в 75.00% случаев), чем у татар (в 64.89% случаев) ($\chi^2 = 4.71$; $p = 0.030$) и, напротив, аллель *rs1800872*A* у русских встречался реже, чем у татар (в 25.00% против 35.11% случаев) ($\chi^2 = 4.71$; $p = 0.030$). Распределение частот аллелей и генотипов данного локуса между больными РЖ и здоровыми донорами русской и татарской этнической принадлежности статистически значимо не различалось ($p > 0.05$). При этом нам удалось обнаружить, что генотип *rs1800872*A/C* достоверно чаще встречается у пациентов с высоко- и умереннодифференцированным РЖ (в 54.44% случаев), чем у здоровых доноров (в 40.56% случаев) ($\chi^2 = 4.62$; $p = 0.032$; OR = 1.75; 95% CI 1.08–2.85).

Помимо анализа ассоциаций с целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска развития РЖ, нами был проведен метаанализ исследованных полиморфных вариантов генов цитокинов у русских и татар, результаты которого представлены в табл. 4. Однако обнаружить статистически значимые различия по полиморфным локусам *rs1143634*, *rs16944*, *rs71941886*, *rs4073* и *rs1800872* между больными РЖ и здоровыми донорами не удалось.

Кроме оценки влияния аллельных вариантов отдельных генов цитокинов на риск развития РЖ, нами также рассмотрены сочетания аллелей и генотипов изученных ДНК-локусов. С помощью алгоритма APSampler выявлены сочетания, ассоциированные как с повышенным, так и с пониженным риском развития РЖ. В табл. 5 отра-

жены результаты с P_{perm} менее 0.05 и OR более 3.50 или менее 0.33 [16] (табл. 5).

Следует отметить, что если при сравнении распределения частот аллелей и генотипов отдельных полиморфных вариантов статистически значимые результаты получены лишь для *rs1143634*, *rs16944* и *rs1800872*, то в составе выявленных сочетаний в том или ином виде были представлены все изученные полиморфные маркеры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ученые в своих исследованиях достаточно часто проводят анализ ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокинов с развитием различных патологических состояний. Так, в 2014 г. была опубликована работа, в которой авторы попытались установить ассоциации аллелей и генотипов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни, исследование было проведено на выборке жителей РБ. Авторы пришли к выводу, что аллели *rs1143634*C* и *rs1143634*T* гена *IL1 β* могут вносить вклад в структуру генетической предрасположенности к развитию язвенной болезни в РБ [17]. Ассоциативное исследование аллельных вариантов генов цитокинов с риском развития РЖ проводят во многих странах, однако на выборке населения РБ данное исследование проведено впервые. Наиболее статистически значимые результаты получены нами при исследовании ДНК-локуса *rs1143634* гена *IL1 β* .

Интерлейкин-1 β – провоспалительный цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, является пусковым интерлейкином каскада провоспалительных цитокинов и реализатором воспалительных реакций, а

Таблица 4. Результаты метаанализа исследованных полиморфных вариантов у больных РЖ и индивидов контрольной группы русской и татарской этнической принадлежности

Ген	Полиморфный вариант	Аллель	Модель с фиксированным эффектом	Модель со случайным эффектом	I^2 , %
			p	$p(R)$	
<i>IL1β</i>	<i>rs1143634</i>	<i>C</i>	0.168	—	0
		<i>T</i>	0.168	—	0
<i>IL1β</i>	<i>rs16944</i>	<i>C</i>	0.080	—	0
		<i>T</i>	0.080	—	0
<i>IL1RN</i>	<i>rs71941886</i>	<i>1</i>	0.504	—	0
		<i>2</i>	0.444	—	0
		<i>3</i>	—	0.533	71.1
		<i>4</i>	0.099	—	—
		<i>5</i>	0.409	—	—
<i>IL8</i>	<i>rs4073</i>	<i>T</i>	0.430	—	0
		<i>A</i>	0.430	—	0
<i>IL10</i>	<i>rs1800872</i>	<i>C</i>	0.339	—	17.4
		<i>A</i>	0.339	—	17.4

Примечание. p – уровень значимости для модели с фиксированным эффектом; $p(R)$ – уровень значимости для модели со случайным эффектом; I^2 – критерий гетерогенности Хиггинса.

также всего комплекса защитных реакций организма, именуемых острофазным ответом [18]. Многочисленные исследования полиморфных вариантов генов семейства *IL1* выявили ассоциацию определенных аллелей с риском развития заболеваний, для которых характерно хроническое воспаление [18].

В гене *IL1β* известно два однонуклеотидных полиморфных варианта: в промоторной области в положении –598 (*rs16944*) и в пятом экзоне (*rs1143634*), где аллели *rs16944*T* и *rs1143634*T* ассоциированы с более высокой продукцией цитокина [12]. В настоящем исследовании (табл. 2) выявлено, что аллель *rs1143634*C* гена *IL1β* и образованный им гомозиготный генотип *rs1143634*C/C* являются для мужчин маркерами повышенного риска развития РЖ, а маркерами пониженного риска для этой же группы оказались аллель *rs1143634*T* и генотип *rs1143634*C/T*. Кроме того показано, что у пациентов с высоко- и умеренно-дифференцированным РЖ гораздо чаще обнаруживается аллель *rs1143634*C* и генотип *rs1143634*C/C* и реже выявляется аллель *rs1143634*T* и генотип *rs1143634*C/T* по сравнению с группой контроля. Поиск сочетаний аллелей и генотипов, ассоциированных с РЖ, показал значимость аллеля *rs1143634*T*, причем указанный аллель встречается в сочетаниях как с повышенным, так и с пониженным риском развития онкопатологии желудка

(табл. 5). Так, у женщин, относящихся к этнической группе татар, аллель *rs1143634*T* в сочетании с генотипом *rs16944*T/T* ассоциирован с пониженным риском ($P_{perm} = 0.0160$; OR = 0.06; 95% CI 0.01–0.36), а при одновременном сочетании с аллелями *rs4073*T* и *rs16944*C*, напротив, с повышенным риском развития РЖ ($P_{perm} = 0.0165$; OR = 6.98; 95% CI 1.46–33.41). Подобную картину можно объяснить тем, что один и тот же продукт гена может выполнять в организме различные функции, которые так или иначе конкурируют друг с другом, и даже выполнение одной и той же функции, но в разных системах может привести к совершенно противоположным эффектам. Поэтому для того, чтобы сделать окончательный вывод о действии сочетания в целом или какого-либо из компонентов этого сочетания, подобные результаты необходимо подвергнуть многократной проверке на независимой выборке.

В свою очередь сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs16944* выявил, что генотип *rs16944*T/T* достоверно реже встречается у пациентов с недифференцированным и низкодифференцированным РЖ, чем у здоровых доноров. Кроме того данный генотип в сочетании с аллелем *rs4073*T* гена *IL8* ассоциирован с пониженным риском развития злокачественных опухолей желудка у русских мужчин, а также с понижен-

Таблица 5. Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные с РЖ, полученные с помощью алгоритма APSampler

Выборка	Сочетание аллелей/генотипов	Частота, %		P_{perm}	OR	95% CI	
		больные	контроль				
Русские	Мужчины	$IL10^*C + IL1\beta(1)^*T + IL1\beta(2)^*T$	16.13	38.82	0.0006	0.30	0.14–0.68
		$IL8^*T + IL1\beta(2)^*T/T$	3.23	18.75	0.0006	0.14	0.03–0.65
	Низко- и недифференци-	$IL8^*T + IL1\beta(2)^*T/T$	1.79	17.50	0.0063	0.09	0.01–0.65
		$IL10^*C + IL1\beta(2)^*C$	92.86	77.50	0.0142	3.77	1.25–11.38
	Высоко-, умеренно- дифференци-	$IL8^*T + IL1\beta(1)^*T + IL1\beta(2)^*T$	8.33	31.03	0.0166	0.20	0.06–0.70
		$IL8^*A/A + IL1\beta(2)^*T$	22.22	6.67	0.0297	4.00	1.38–11.59
Татары	Женщины	$IL1\beta(1)^*T + IL1\beta(2)^*T/T$	0.00	19.23	0.0160	0.06	0.01–0.36
		$IL8^*T + IL1\beta(1)^*T + IL1\beta(2)^*C$	37.78	8.00	0.0165	6.98	1.46–33.41
		$IL8^*A + IL1\beta(2)^*C/T$	51.11	22.22	0.0455	3.66	1.24–10.77
	Мужчины	$IL8^*T + IL10^*A/C + IL1RN^*2$	25.00	7.46	0.0114	4.13	1.37–12.50
	Низко- и недифференци-	$IL8^*A + IL10^*A + IL1\beta(1)^*T + IL1\beta(2)^*T$	23.08	3.17	0.0227	9.15	1.71–49.00
	Высоко-, умеренно- дифференци-	$IL10^*A + IL1RN^*2/2$	20.00	1.47	0.0224	16.75	1.85–151.83

Примечание. $IL1\beta(1)$ – rs1143634 гена $IL1\beta$; $IL1\beta(2)$ – rs16944 гена $IL1\beta$; $IL1RN$ – rs71941886 гена $IL1RN$; $IL8$ – rs4073 гена $IL8$; $IL10$ – rs1800872 гена $IL10$.

ным риском развития недифференцированного и низкодифференцированного РЖ в этнической группе русских (табл. 5). Также с помощью алгоритма APSampler удалось обнаружить, что аллель *rs16944*С* и генотип *rs16944*С/Т* гена *IL1β* входят в состав сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития РЖ для жителей нашего региона.

Существует ряд научных работ, посвященных изучению влияния полиморфных вариантов гена *IL1β* на риск развития онкопатологий желудка, в некоторых случаях результаты других авторов не согласуются с полученными нами данными. Так, Zhang с коллегами провели метаанализ на основе 33 опубликованных исследований. Авторы установили взаимосвязь аллеля *rs1143634*Т* с повышенным риском онкопатологии, однако значимость такой ассоциации имела лишь пограничный уровень [19]. В результате другого метаанализа ученые пришли к выводу, что аллель *rs16944*Т* гена *IL1β* коррелирует со статистически значимым повышением риска развития РЖ для представителей европейской популяции, однако эта корреляция статистически не значима для индивидов из Азии [20]. Данный метаанализ способствовал объяснению противоречивых результатов, полученных разными исследователями при анализе ассоциации аллелей *rs16944* гена *IL1β* с риском развития РЖ, свидетельствующих о важности учета этнической принадлежности анализируемых групп при интерпретации полученных результатов. Таким образом, можно сделать вывод, что отличия в полученных результатах могут объясняться особенностями рассматриваемой нами популяции.

Известно, что ответ клеток иммунной системы на действие цитокинов возможен лишь при условии экспрессии на поверхности этих клеток соответствующих рецепторов. Полиморфные варианты в различных участках генов рецепторов цитокинов способны оказывать влияние на продукцию соответствующего белка, что в свою очередь ведет к изменению действия цитокинов [21]. Так, важную роль в развитии воспалительного процесса отводят дефициту специфического антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL1RA), кодируемого геном *IL1RN* [22]. Связываясь с рецептором IL1, антагонист блокирует сигнальную цепочку, финальным эффектом которой является каскадная активация ряда провоспалительных цитокинов, зависимых от IL1. Как следствие, биологическая активность этих цитокинов нейтрализуется в физиологических и патофизиологических иммунных и воспалительных реакциях [22]. Таким образом, изучение полиморфных вариантов гена *IL1RN* важно в связи с его способностью ингибировать стимулирующие эффекты IL1 [23, 24].

Во втором интроне гена *IL1RN* показано “пента-аллельное” переменное число тандемных повторов 86 bp (VNTR) [25]. Существует мнение о влиянии аллеля 2 данного локуса на уровень экспрессии гена [21]. Так, в 2017 г. Raza с коллегами опубликовали научную работу, в которой исследовали роль аллельных вариантов генов *IL1RN* и *IL1β* в развитии гастрита и РЖ у населения Пакистана, инфицированного бактерией *H. pylori*. Ученые обнаружили, что для жителей Пакистана, инфицированных *H. pylori*, повышенный риск развития РЖ ассоциирован с носительством аллелей *IL1RN*2* и *IL1β-511*Т* [26]. Аллель *IL1RN*2* в качестве маркера повышенного риска развития онкопатологии желудка описывают многие авторы для различных этнических групп, в их числе Zhang, Xue и др. [19, 27]. Нельзя сказать, что полученные нами данные согласуются с результатами научных работ, проведенных в других странах, поскольку статистически значимых ассоциаций аллелей *rs71941886* гена *IL1RN* с риском развития РЖ в РБ не обнаружено. Вместе с тем нами установлено, что носительство аллеля *IL1RN*2* в сочетании с носительством генотипа *rs1800872*А/С* гена *IL10* и аллеля *rs4073*Т* гена *IL8* связано с повышенным риском развития злокачественных опухолей желудка у мужчин-татар. А носительство генотипа *IL1RN*2/2* в сочетании с *rs1800872*А* ассоциировано со значимым повышением риска развития высоко- и умереннодифференцированного РЖ в этнической группе татар (табл. 5). Для разъяснения подобных противоречий необходимо провести дополнительные исследования увеличив объем выборки.

Интерлейкин-8 является одним из важнейших провоспалительных цитокинов, который активирует воспалительные клетки путем миграции нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и тучных клеток [6]. Роль IL8 заключается в активации иммунных клеток и усилении воспалительного ответа. Ген, кодирующий данный цитокин, локализован в хромосоме 4 и считается одним из главных генов-кандидатов в образовании гастрита, который впоследствии способен развиваться в РЖ [28]. Изучению полиморфного локуса *c.-352A>T* гена *IL8* уделяется пристальное внимание, однако результаты исследований весьма противоречивы. Так, в Бразилии было показано, что рисковым для развития РЖ является генотип *rs4073*А/Т*, а гомозиготный генотип *rs4073*А/А* выполняет протективную функцию, в то время как в популяции Польши ассоциации аллелей и генотипов данного полиморфного варианта с риском развития заболевания не обнаружено [29, 30]. В 2017 г. Ma с соавт. опубликовали результаты проведенного метаанализа, в котором сообщили, что носительство генотипа *rs4073*А/Т* наряду с носительством генотипа *rs16944*С/Т* может выступать в качестве маркера повышенного риска развития

заболеваний, связанных с *H. pylori*, включая язвенную болезнь и РЖ [31]. В нашем исследовании анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены *rs4073* гена *IL8* у больных РЖ и здоровых доноров из РБ показал, что среди татар, больных РЖ, обнаружена выраженная тенденция к увеличению частоты встречаемости генотипа *rs4073*A/T*, в отличие от здоровых доноров, однако различия оказались статистически незначимы. В то же время поиск ассоциации сочетаний аллелей/генотипов полиморфных вариантов изученных генов цитокинов с риском развития РЖ показал, что аллель *rs4073*A* и генотип *rs4073*A/A* входят в состав сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития онкопатологий желудка. Тогда как носительство аллеля *rs4073*T* в составе различных сочетаний связано с повышенным риском развития РЖ у татар и с пониженным риском развития РЖ у русских (табл. 5). Возможным объяснением таких противоречивых результатов является наличие этнос-зависимых ассоциаций между аллелями генов и клиническими особенностями изучаемой патологии.

IL10 обычно рассматривается как противовоспалительный, иммуносупрессорный цитокин, способствующий тому, что малигнизированные раковые клетки не обнаруживаются системой иммунного контроля. Однако на сегодняшний день накоплено множество доказательств того, что *IL10* также обладает некоторыми иммуностимулирующими свойствами. Фактически *IL10* обладает плеiotропной биологической активностью, способной как позитивно, так и негативно влиять на функцию врожденного и приобретенного иммунитета [32]. Благодаря тому, что данный цитокин играет основную роль в регуляции воспалительного и иммунного ответов, изучение полиморфных вариантов гена *IL10* представляет особый интерес. В настоящей работе нами рассмотрен полиморфный вариант гена *IL10* в позиции с.-627A>C. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1800872* гена *IL10* между больными РЖ и здоровыми донорами из РБ, при разделении их на подгруппы в зависимости от этнической и гендерной принадлежности, не выявил статистически значимых ассоциаций. При этом показано, что генотип *rs1800872*A/C* гена *IL10* достоверно чаще встречается у пациентов с высоко- и умереннодифференцированным РЖ, чем у здоровых доноров. Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РЖ, показал, что аллель *rs1800872*A* и генотип *rs1800872*A/C* гена *IL10* входят в сочетания, связанные со значимым повышением риска развития РЖ, в то время как аллель *rs1800872*C* входит в состав сочетаний, ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском развития злокачественных опухолей желудка (табл. 5). Такой эффект может объясняться плеiotропной биологической

активностью рассматриваемого цитокина. Полученные нами данные расходятся с результатами других исследователей. Так, ученые из Китая провели метаанализ ассоциации аллелей/генотипов полиморфного локуса *rs1800872* с различными видами рака и выяснили, что генотип *rs1800872*A/A* уменьшает риск возникновения многих типов онкопатологии [33]. В свою очередь de Oliveira с коллегами провели в Бразилии исследование и показали, что носительство генотипа *rs1800872*A/C* увеличивает риск развития РЖ [34]. Возможно, увеличение числа испытуемых в обеих репрезентативных выборках позволит получить нам новые данные.

Полученные в ходе выполнения настоящего исследования результаты позволяют глубже понять механизмы и молекулярные основы патогенеза РЖ, а также идентифицировать важные молекулярно-генетические маркеры для оценки риска развития заболевания. Таким образом, установленные нами данные вносят вклад в копилку знаний о генетической природе предрасположенности к РЖ и могут быть востребованы для разработки новых подходов ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и персонализации лечения больных РЖ.

Исследование поддержано РФФИ (грант № 17-44-020497 p_a) и программой поддержки биоресурсных коллекций ФАНО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. № 5. P. 359–386. doi 10.1002/ijc.29210
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология РЖ // Практич. онкология. 2009. Т. 10. № 1. С. 1–7.
4. Baniak N., Senger J.L., Ahmed S. et al. Gastric biomarkers: a global review // World J. Surg. Oncol. 2016. V. 14. № 1. P. 212. doi 10.1186/s12957-016-0969-3
5. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Hereditary gastric cancer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2009. V. 23. № 2. P. 147–157. doi 10.1016/j.bpg.2009.02.003
6. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // Nature. 2002. V. 420. № 6917. P. 860–867.
7. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methods Mol. Biol. 1985. V. 2. P. 31–34. doi 10.1385/0-89603-064-4:31
8. Schlesselman J. Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York; Oxford: Oxford Univ. Press, 1982. P. 58–96.

9. *Abramson J.H.* WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // *Epidemiol. Perspectives Innovations*. 2011. V. 8. № 1. P. 1–9. doi 10.1186/1742-5573-8-1
10. *Higgins J.P., Thompson S.G.* Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // *Stat. Med.* 2002. V. 21. № 11. P. 1539–1558.
11. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A. et al.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics*. 2005. V. 171. № 4. P. 2113–2121.
12. *Громова А.Ю., Симбирицев А.С.* Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4. № 2. С. 24–35.
13. *Markova S., Nakamura T., Makimoto H. et al.* IL-1beta genotype-related effect of prednisolone on IL-1beta production in human peripheral blood mononuclear cells under acute inflammation // *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30. № 8. P. 1481–1487.
14. *Witkin S.S., Gerber S., Ledger W.J.* Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease // *Clin. Infect. Dis.* 2002. V. 34. № 2. P. 204–209.
15. *Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D. et al.* An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter // *Eur. J. Immunogenet.* 1997. V. 24. № 1. P. 1–8.
16. *Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н.* Воспроизводимость и предсказательная ценность результатов в генетике предрасположенностей // *Мол. медицина*. 2014. № 2. С. 8–12.
17. *Нургалиева А.Х., Шаймарданова Э.Х., Хидиятова И.М. и др.* Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в Республике Башкортостан // *Генетика*. 2014. Т. 50. № 12. С. 1455–1465.
18. *Dinarello C.A.* Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood*. 2011. V. 117. № 14. P. 3720–3732. doi 10.1182/blood-2010-07-273417
19. *Zhang Y., Liu C., Peng H. et al.* IL1 receptor antagonist gene IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-analysis // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 9. P. e46017. doi 10.1371/journal.pone.0046017
20. *Vincenzi B., Patti G., Galluzzo S. et al.* Interleukin 1beta-511T gene (IL1beta) polymorphism is correlated with gastric cancer in the Caucasian population: results from a meta-analysis // *Oncol. Rep.* 2008. V. 20. № 5. P. 1213–1220.
21. *Коненков В.И., Смольникова М.В.* Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // *Мед. иммунология*. 2003. Т. 5. № 1–2. С. 11–28.
22. *Gabay C., Palmer G.* Mutations in the IL1RN locus lead to autoinflammation // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009. V. 5. № 9. P. 480–482. doi 10.1038/nr-rheum.2009.177
23. *Bajnok E., Takács I., Vargha P. et al.* Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women // *Bone*. 2000. V. 27. № 4. P. 559–562.
24. *Boiardi L., Salvarani C., Timms J.M. et al.* Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in polymyalgia rheumatic // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. V. 18. № 6. P. 675–681.
25. *Guasch J.F., Bertina R.M., Reitsma P.H.* Five novel intragenic dimorphisms in the human interleukin-1 genes combine to high informativity // *Cytokine*. 1996. V. 8. № 8. P. 598–602.
26. *Raza Y., Khan A., Khan A.I. et al.* Combination of interleukin 1 polymorphism and Helicobacter pylori infection: an increased risk of gastric cancer in pakistani population // *Pathol. Oncol. Res.* 2017. V. 23. № 4. P. 873–880. doi 10.1007/s12253-017-0191-9
27. *Xue H., Lin B., Ni P. et al.* Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 25. № 10. P. 1604–1617. doi 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x
28. *Yin Y.W., Hu A.M., Sun Q.Q. et al.* Association between interleukin-8 gene -251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: a meta-analysis // *Hum. Immunol.* 2013. V. 74. № 1. P. 125–130. doi 10.1016/j.humimm.2012.09.006
29. *Felipe A.V., Silva T.D., Pimenta C.A. et al.* Interleukin-8 gene polymorphism and susceptibility to gastric cancer in a Brazilian population // *Biol. Res.* 2012. V. 45. № 4. P. 369–374. doi 10.4067/S0716-97602012000400007
30. *Savage S.A., Hou L., Lissowska J. et al.* Interleukin-8 polymorphisms are not associated with gastric cancer risk in a Polish population // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. V. 15. № 3. P. 589–591.
31. *Ma J., Wu D., Hu X. et al.* Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection and Helicobacter pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 4. P. e0176463. doi 10.1371/journal.pone.0176463
32. *Mocellin S., Marincola F.M., Young H.A.* Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint // *J. Leukoc. Biol.* 2005. V. 78. № 5. P. 1043–1051.
33. *Ding Q., Shi Y., Fan B. et al.* The interleukin-10 promoter polymorphism rs1800872 (–592C > A), contributes to cancer susceptibility: meta-analysis of 16785 cases and 19713 controls // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 2. P. e57246. doi 10.1371/journal.pone.0057246
34. *de Oliveira J.G., Rossi A.F., Nizato D.M. et al.* Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer // *Tumour. Biol.* 2015. V. 36. № 12. P. 9159–9170. doi 10.1007/s13277-015-3593-x

The Role of Allelic Variants of Several Genes of Cytokines in the Development of Gastric Cancer

L. F. Yusupova^{a,*}, A. Kh. Nurgalieva^{a,*}, I. R. Gilyazova^b, D. S. Prokofyeva^a, F. R. Munasypov^c,
Sh. M. Khusnutdinov^c, R. R. Rakhimov^c, R. R. Abdeev^c, D. D. Sakaeva^c, and E. K. Khusnutdinova^{a,b}

^aDepartment of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, 450076 Russia

^bInstitute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center
of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^cRepublican Clinical Oncology Center, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: liliyagallyamova@mail.ru

Pro- and anti-inflammatory cytokines modulates the inflammatory response in the gastric mucosa. The analysis of associations of allelic variants of cytokine genes in the case of tumor transformation of the gastric mucosa is an urgent problem, the solution of which makes it possible to identify the features of production by immunocompetent cells of inflammatory mediators in gastric carcinogenesis. The alleles and genotypes frequencies of *rs1143634* and *rs16944* of the *IL1β* gene, *rs71941886* of the *IL1RN* gene, *rs4073* of the *IL8* gene and *rs1800872* of the *IL10* gene were analyzed in 221 patients with the established diagnosis of “gastric cancer”, as well as in 279 unrelated healthy individuals from Republic of Bashkortostan. It was discovered the association of the allele *C* and genotype *C/C* of the *rs1143634* of the *IL1β* gene with the risk of development of malignant tumors of the stomach in men. Statistically significant differences in the distribution of the frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic variants *rs16944* of the *IL1β* gene and *rs1800872* of the *IL10* gene among patients and individuals of the control group depending on the clinical features of the disease were shown. Using the APSampler algorithm revealed combinations of alleles/genotypes associated with reduced and increased risk of developing gastric cancer. The most significant were: *IL1β (rs1143634)*T + IL1β (rs16944)*T/T*, *IL8*A + IL10*A + IL1β (rs1143634)*T + IL1β (rs16944)*T*, *IL10*A + IL1RN*2/2*. The obtained results confirms the influence of the investigated allelic variants of cytokine genes on the risk of developing gastric cancer and play an important role in understanding the genetic structure of the studied pathology.

Keywords: gastric cancer, cytokines, association, allele, polymorphic variant.