

Статья поступила в редакцию 29.10. 2016 г.

**Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Волков А.Н.,
Падюкова А.Д., Попова Ю.А., Животовский А.С.,
Магарилл Ю.А., Цитко Е.А., Брусина Е.Б.**
*Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
Областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*
*Кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет,
Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии*

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ ЖЕЛУДКА

Предмет исследования. В течение последнего десятилетия интерес научного сообщества привлекает исследование роли генетической компоненты врожденного иммунного ответа и антиоксидантной защиты в развитии злокачественных опухолей. В то же время в отношении колоректального рака данный вопрос остается неясным.

Цель – установить связь полиморфизмов IL1B_1473G/C (rs1143623), SOD1_7958A/G (rs4998557), TLR4_1196C/T (rs4986791), IL10_1082A/G (rs1800896), IL17A_197G/A (rs2275913) и TLR4_896A/G (rs4986790) с риском развития колоректального рака и рака желудка.

Материалы и методы. В исследование было включено 244 пациента с колоректальным раком и 72 пациента с раком желудка, а также 300 асимптоматичных субъектов, идентичных по полу и возрасту. Генотипирование было проведено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции. Статистический анализ осуществлялся посредством программы SNPStats.

Результаты. Проведенный анализ выявил статистически значимую связь между гетерозиготными генотипами полиморфизмов IL1B_1473G/C и TLR4_896A/G и повышенным риском развития колоректального рака. Кроме того, эффект данных полиморфизмов был более значим в группе больных раком прямой кишки. Наконец, носительство гомозиготы С/С полиморфизма IL1B_1473G/C было ассоциировано со значительно сниженным риском развития рака толстой кишки.

Область применения. Онкология.

Выводы. Полиморфизмы генов интерлейкинов и Toll-подобных рецепторов могут играть роль в развитии колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак; рак желудка; гены; полиморфизмы; генетические факторы риска.

Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Volkov A.N., Padyukova A.D., Popova Y.A., Zhivotovskiy A.S., Magarill Yu.A., Tsitko E.A., Brusina E.B.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo State Medical University,
Kemerovo State University,

Kemerovo Regional Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo

Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology,
University of Oxford, Oxford, United Kingdom

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS WITHIN GENES REGULATING IMMUNE RESPONSE AND ANTIOXIDANT DEFENCE IN PATIENTS WITH COLORECTAL AND GASTRIC CANCER

Background. During the recent decade, studies on inherited variation within innate immune response and antioxidant defense genes and cancer highlighted a number of significant associations; however, this is not the case for colorectal cancer.

Aim. To assess the associations of IL1B_1473G/C (rs1143623), SOD1_7958A/G (rs4998557), TLR4_1196C/T (rs4986791), IL10_1082A/G (rs1800896), IL17A_197G/A (rs2275913), and TLR4_896A/G (rs4986790) polymorphisms with colorectal and gastric cancer.

Materials and methods. We recruited 244 consecutive patients with colorectal cancer and 72 patients with gastric cancer along with 300 age- and gender-matched asymptomatic individuals. Genotyping was carried out using allele-specific polymerase chain reaction following electrophoretic detection. Statistical analysis was performed by SNPStats software.

Results. We revealed that heterozygous genotypes of the IL1B_1473G/C and TLR4_896A/G polymorphisms were significantly associated with a higher risk of colorectal cancer, particularly rectal cancer. In contrast, C/C genotype of the IL1B_1473G/C polymorphism was significantly associated with a lower risk of colon cancer.

Conclusion. Polymorphisms within the genes encoding interleukins and Toll-like receptors may play a role in the development of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; gastric cancer; genes; polymorphisms; genetic risk factors.

Согласно данным мировой статистики, в 2008 году было выявлено 12,7 млн. новых случаев рака, а также зарегистрировано 7,6 млн. смертей от онкологических заболеваний [1]. При этом одними из самых распространенных типов злокачественных опухолей являются опухоли пищеварительной системы, в частности, колоректальный рак и рак желудка [1]. В 2008 году по всему миру от данных онкопатологий было зарегистрировано 600000 и 800000 смертей, соответственно [1]. В последние годы становится перспективным выявление среди населения групп риска развития того или иного типа злокачественных новообразований на основании однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) в генах, играющих важную роль в развитии рака [2]. На сегодняшний день одними из самых активно изучаемых генов-кандидатов для выявления потенциальной связи с риском возникновения онкопатологий являются гены, вовлеченные в иммунный ответ организма, а также гены, участвующие в антиоксидантной защите [2].

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) являются одним из важнейших компонентов врожденной иммунной системы организма [3]. С одной стороны, активация TLR может стимулировать иммунный ответ организма и замедлить развитие злокачественной опухоли [3]. С другой стороны, нарушение сигнальных путей TLR нередко приводит к возникновению провоспалительного микроокружения, которое может способствовать развитию рака или выработке устойчивости к химиотерапии [3]. В последние годы были обнаружены статистически значимые корреляции некоторых полиморфизмов генов

TLR и сопряженных с ними генов с риском возникновения различных онкопатологий [3].

Интерлейкины (Interleukins, ILs) представляют собой сигнальные белки, регулирующие рост, пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток иммунной системы [4]. Установлено, что SNP могут нарушать согласованную и гармоничную работу интерлейкинов [4]. В частности, гиперэкспрессия провоспалительных интерлейкинов в сочетании с гипоекспрессией противовоспалительных интерлейкинов может привести к возникновению продолжительного воспаления в ответ на антиген, что, в свою очередь, способно со временем привести к возникновению и развитию злокачественного новообразования [4].

Супероксиддисмутазы (Superoxide dismutases, SODs) являются одной из ключевых групп ферментов антиоксидантной защиты, катализируя распад супероксида (O_2^-) на кислород и пероксид водорода [5]. В ряде последних работ было показано, что генетически опосредованное снижение экспрессии ферментов антиоксидантной защиты, включая SOD, может существенно повышать риск развития некоторых типов рака вследствие накопления мутаций, вызванных супероксидом и другими активными формами кислорода [5].

Целью данного исследования было проанализировать связь функциональных полиморфизмов IL-1B_1473G/C (rs1143623), SOD1_7958A/G (rs4998557), TLR4_1196C/T (rs4986791), IL10_1082A/G (rs1800896), IL17A_197G/A (rs2275913) и TLR4_896A/G (rs4986790) с риском развития колоректального рака и рака желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили образцы периферической венозной крови 244 пациентов с колоректальным раком (109 больных раком толстой

Корреспонденцию адресовать:

КУТИХИН Антон Геннадьевич,

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Тел.: +7-960-907-70-67; факс: 8 (3842) 64-41-56.

E-mail: antonkutikhin@gmail.com

кишки и 135 больных раком прямой кишки) и 72 пациентов с раком желудка, получавших оперативное лечение в Кемеровском областном клиническом онкологическом диспансере (г. Кемерово, Россия). Диагноз всех включенных в исследование пациентов был подтвержден гистологически. Контрольная группа была сформирована из 300 здоровых субъектов, сдававших кровь в Медико-санитарной части «Центр здоровья «Энергетик» (г. Кемерово, Россия). Субъекты контрольной группы были спарены по полу и возрасту (± 2 года) с больными вышеуказанными типами злокачественных новообразований. Данное исследование соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Все лица, принимавшие участие в исследовании, подписали договор информированного согласия.

Выделение ДНК из полученных образцов проводилось с помощью комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Москва) которая хранилась при температуре -80°C до генотипирования. Концентрация ДНК определялась с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) на длинах волн A260 и A280 нм. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на амплификаторе Bio-Rad C1000 (Bio-Rad, США) с последующей электрофоретической детекцией результата в 3 % агарозном геле. Для генотипирования использовались наборы фирмы Литех (Москва), все процедуры проводились строго согласно указанным в комплектах реагентов протоколам производителя. Контроль качества эксперимента достигался повторным генотипированием 10 % образцов, отобранных случайным образом. Два исследователя анализировали полученные результаты независимо друг от друга.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS 15.0 для операционной системы Windows (SPSS Inc., Chicago,

IL, USA). Для определения силы влияния факторов риска на вероятность развития рака вычислялись показатели отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ) с поправкой на пол и возраст по пяти моделям наследования (доминантная, рецессивная, кодоминантная, овердоминантная, лог-аддитивная). Соответствие полученных частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению (равновесию Харди-Вайнберга, HWE) было оценено с помощью критерия хи-квадрат с одной степенью свободы. Различия между исследуемыми выборками считались статистически достоверными при вероятности справедливости нулевой гипотезы $p < 0,05$. В качестве метода поправки на множественные сравнения использовался критерий перестановки (permutation test).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании было проанализировано влияние 6 однонуклеотидных полиморфизмов в генах IL-1B, IL-10, IL-17, SOD1 и TLR4 на риск развития опухолей пищеварительной системы. Согласно полученным результатам, статистически значимые различия были получены только для кодоминантной модели наследования (табл. 1-4). Распределение генотипов для всех исследуемых полиморфизмов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (HWE). Анализ результатов исследования выявил статистически значимую связь между гетерозиготными генотипами полиморфизмов TLR4_896A/G и IL1B_1473G/C и риском возникновения колоректального рака (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,10-3,02; $p = 0,023$ и ОШ = 1,43; 95% ДИ: 0,98-2,09; $p = 0,042$, соответственно). Кроме того, эффект данных полиморфизмов был значительно выше при разделении когорты больных колоректальным раком на больных раком прямой кишки и раком толстой кишки (ОШ = 2,25; 95% ДИ: 1,26-4,02; $p = 0,014$ и ОШ = 1,67; 95% ДИ: 1,06-2,63; $p = 0,048$, соответственно, для больных раком прямой кишки). Помимо этого, носители вариантной го-

Сведения об авторах:

КУТИХИН Антон Геннадьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: antonkutikhin@gmail.com

ЮЖАЛИН Арсений Евгеньевич, аспирант, кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии. E-mail: yuzhalin@gmail.com

ВОЛКОВ Алексей Николаевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО КемГУ; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

ПАДЮКОВА Асия Дамировна, науч. сотрудник, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: asiya.padyukova@gmail.com

ПОПОВА Юлия Александровна, студентка б курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: pop.iuliya2012@yandex.ru

ЖИВОТОВСКИЙ Алексей Станиславович, кандидат медицинских наук, врач-хирург ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Российская Федерация, E-mail: zhivotovskii@mail.ru

МАГАРИЛЛ Юрий Абрамович, канд. мед. наук, доцент, зав. курсом онкологии кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: yuriy.magarill@gmail.com

ЦИТКО Евгений Анатольевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: eugene.tsitko@gmail.com

БРУСИНА Елена Борисовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: brusina@mail.ru

Таблица 1
 Распределение генотипов и расчет ОШ для колоректального рака (кодминантная модель)
 Table 1
 Genotype distribution and odds ratios for colorectal cancer, codominant model

Генотип	Контроль, n (%)	Пациенты, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	P	Равновесие Харди-Вайнберга
IL1B_1473G/C					
G/G	168 (56 %)	110 (48,7 %)	1		
G/C	102 (34 %)	99 (43,8 %)	1,43 (0,98-2,09)	0,042	0,123
C/C	30 (10 %)	17 (7,5 %)	0,72 (0,37-1,38)		
SOD1_7958G/A					
G/G	222 (74 %)	176 (77,2 %)	1		
G/A	75 (25 %)	51 (22,4 %)	0,78 (0,52-1,19)	0,64	0,276
A/A	3 (1 %)	1 (0,4 %)	0,60 (0,06-6,22)		
TLR4_1196C/T					
C/C	255 (85 %)	195 (83,7 %)	1		
C/T	45 (15 %)	36 (15,4 %)	1,05 (0,65-1,68)	0,19	0,563
T/T	0 (0 %)	2 (0,9 %)	NA		
IL10_1082A/G					
A/A	111 (37 %)	65 (29,8 %)	1		
A/G	126 (42 %)	106 (48,6 %)	1,25 (0,82-1,89)	0,43	0,691
G/G	63 (21 %)	47 (21,6 %)	1,04 (0,63-1,72)		
IL17A_197G/A					
G/G	99 (33 %)	84 (38,2 %)	1		
G/A	165 (55 %)	104 (47,3 %)	0,74 (0,50-1,09)	0,53	0,225
A/A	36 (12 %)	32 (14,6 %)	1,03 (0,58-1,83)		
TLR4_896A/G					
A/A	258 (86 %)	173 (81,2 %)	1		
A/G	39 (13 %)	40 (18,8 %)	1,83 (1,10-3,02)	0,023	0,487
G/G	3 (1 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00-NA)		

Примечание: * Значения ОШ и P рассчитаны с поправкой на пол и возраст.

мозиготы полиморфизма IL1B_1473G/C характеризовались достоверно сниженным риском развития рака толстой кишки (ОШ = 0,29; 95% ДИ: 0,10-0,87; p = 0,021). Стоит также отметить, что гетерозиготный генотип полиморфизма TLR4_1196C/T характеризовался увеличением вероятности развития

рака прямой кишки с близким к пограничному уровнем статистической значимости (ОШ = 1,42; 95% ДИ: 0,80-2,51; p = 0,06). Ни один из исследуемых полиморфизмов не был достоверно ассоциирован с риском развития рака желудка ни по одной из моделей наследования (табл. 2).

Information about authors:

KUTIKHIN Anton Gennadievich, MD, researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: antonkutikhin@gmail.com

YUZHALIN Arseniy Evgenievich, MSc (Res), PhD student, department of oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom. E-mail: yuzhalin@gmail.com

VOLKOV Aleksey Nikolaevich, PhD Biology, associate professor, Kemerovo State University; the senior research assistant, Central research laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

PADYUKOVA Asiya Damirovna, MSc, Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation, E-mail: asiya.padyukova@gmail.com

POPOVA Yuliya Alexandrovna, Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation, E-mail: pop.iuliya2012@yandex.ru

ZHIVOTOVSKIY Alexey Stanislavovich, MD, PhD, Surgeon, Kemerovo Regional Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation, E-mail: zhivotovskii@mail.ru

MAGARILL Yuri Abramovich, MD, PhD, associate professor, head of oncology course, department of radiation diagnosis, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: yuriy.magarill@gmail.com

TSITKO Eugeni Anatolyevich, MD, PhD, Associate Professor, department of public health and public health services and medical information, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: eugene.tsitko@gmail.com

BRUSINA Elena Borisovna, MD, PhD, head of the department of epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: brusina@mail.ru

Таблица 2
Распределение генотипов и расчет ОШ для рака желудка (кодоминантная модель)
Table 2
Genotype distribution and odds ratios for gastric cancer, codominant model

Генотип	Контроль, n (%)	Пациенты, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	P	Равновесие Харди-Вайнберга
IL1B_1473G/C					
G/G	168 (56 %)	27 (45,8 %)	1	0,19	0,542
G/C	102 (34 %)	28 (47,5 %)	1,54 (0,85-2,78)		
C/C	30 (10 %)	4 (6,8 %)	0,66 (0,21-2,07)		
SOD1_7958G/A					
G/G	222 (74 %)	45 (71,4 %)	1	0,42	0,516
G/A	75 (25 %)	16 (25,4 %)	1,08 (0,57-2,04)		
A/A	3 (1 %)	2 (3,2 %)	3,67 (0,59-22,88)		
TLR4_1196C/T					
C/C	255 (85 %)	55 (83,3 %)	1	0,63	0,255
C/T	45 (15 %)	11 (16,7 %)	1,20 (0,57-2,52)		
T/T	0 (0 %)	0 (0 %)	NA		
IL10_1082A/G					
A/A	111 (37 %)	20 (32,8 %)	1	0,15	0,432
A/G	126 (42 %)	33 (54,1 %)	1,16 (0,62-2,19)		
G/G	63 (21 %)	8 (13,1 %)	0,53 (0,21-1,29)		
IL17A_197G/A					
G/G	99 (33 %)	24 (40 %)	1	0,14	0,594
G/A	165 (55 %)	26 (43,3 %)	0,62 (0,33-1,16)		
A/A	36 (12 %)	10 (16,7 %)	1,32 (0,56-3,11)		
TLR4_896A/G					
A/A	258 (86 %)	46 (80,7 %)	1	0,21	0,476
A/G	39 (13 %)	11 (19,3 %)	1,76 (0,82-3,78)		
G/G	3 (1 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00-NA)		

Примечание: * Значения ОШ и P рассчитаны с поправкой на пол и возраст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные по полиморфизму IL1B_1473G/C, согласуются с данными Andersen с соавт. [6], обнаружившими связь гетерозиготного генотипа по этому полиморфизму с повышенной вероятностью возникновения колоректального рака в проспективном исследовании, включившем в себя 970 пациентов с колоректальным раком и 1789 асимптоматичных субъектов (относительный риск 1,22; 95% ДИ: 1,04-1,44; p = 0,02, датская популяция). Кроме того, Lee с соавт. [7], впервые обнаружившие данный полиморфизм у человека и показавшие его влияние на снижение экспрессии IL-1B, продемонстрировали, что носители гетерозигот имеют повышенный риск развития кишечного типа рака желудка (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,0-3,5; 331 пациент, 433 субъекта контрольной группы, корейская популяция). Таким образом, IL1B_1473G/C-опосредованное снижение экспрес-

сии этого цитокина может способствовать развитию злокачественных опухолей.

В отношении полиморфизма TLR4_896A/G (Asp 299Gly), нарушающего TLR4-опосредованное связывание лигандов [8] и уменьшающего экспрессию этого рецептора на клеточной мембране [9], было показано, что гетерозиготный генотип повышает риск развития колоректального рака и рака прямой кишки. Данные предыдущих работ на эту тему различны. Так, Boraska Jelavic с соавт. [10] обнаружили связь между гетерозиготным генотипом данного полиморфизма с повышенным риском развития колоректального рака (хорватская популяция, 89 пациентов, 88 субъектов контрольной группы, ОШ = 1,593; 95% ДИ: 1,216-2,088; p = 0,027). Pimentel-Nunez с соавт. [11] выявили связь вариантного гомозиготного генотипа этого полиморфизма с повышенным риском развития колоректального рака у пациентов с избыточным весом (OR = 8,67; 95% CI: 1,11-87,85; p =

Дополнительная информация:

Авторы ответственно заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование данной работы осуществлялось за счет гранта «У.М.Н.И.К. – 11» в Кемеровской области Федерального Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (проект «Система геномных маркеров иммунного ответа и антиоксидантной защиты для профилактики рака») и финансирования государственного задания по фундаментальным научно-исследовательским работам, выполняемым Кемеровской государственной медицинской академией (проект «Система геномных маркеров иммунного ответа и антиоксидантной защиты для профилактики колоректального рака»).

Таблица 3
 Распределение генотипов и расчет ОШ для рака прямой кишки (кодминантная модель)
 Table 3
 Genotype distribution and odds ratios for rectal cancer, codominant model

Генотип	Контроль, n (%)	Пациенты, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	P	Равновесие Харди-Вайнберга
IL1B_1473G/C					
G/G	168 (56 %)	53 (43,4 %)	1		
G/C	102 (34 %)	57 (46,7 %)	1,67 (1,06-2,63)	0,048	0,842
C/C	30 (10 %)	12 (9,8 %)	1,05 (0,50-2,22)		
SOD1_7958G/A					
G/G	222 (74 %)	96 (77,4 %)	1		
G/A	75 (25 %)	28 (22,6 %)	0,79 (0,48-1,32)	0,32	0,371
A/A	3 (1 %)	0 (0 %)	NA		
TLR4_1196C/T					
C/C	255 (85 %)	100 (80 %)	1		
C/T	45 (15 %)	23 (18,4 %)	1,42 (0,80-2,51)	0,06	0,763
T/T	0 (0 %)	2 (1,6 %)	NA (0,00-NA)		
IL10_1082A/G					
A/A	111 (37 %)	37 (31,9 %)	1		
A/G	126 (42 %)	53 (45,7 %)	1,06 (0,64-1,77)	0,94	0,365
G/G	63 (21 %)	26 (22,4 %)	0,97 (0,52-1,79)		
IL17A_197G/A					
G/G	99 (33 %)	42 (36,5 %)	1		
G/A	165 (55 %)	56 (48,7 %)	0,79 (0,49-1,28)	0,47	0,574
A/A	36 (12 %)	17 (14,8 %)	1,14 (0,57-2,28)		
TLR4_896A/G					
A/A	258 (86 %)	87 (77,7 %)	1		
A/G	39 (13 %)	25 (22,3 %)	2,25 (1,26-4,02)	0,014	0,351
G/G	3 (1 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00-NA)		

Примечание: * Значения ОШ и P рассчитаны с поправкой на пол и возраст.

0,011). Однако серия исследований, проведенных Tsilidis с соавт. [12], Landi с соавт. [13], Davoodi и Seow [14] и Omrane et al. [15], не подтвердила наличие данной корреляции в американской популяции (208 пациентов, 381 субъект контрольной группы), в испанской популяции (377 пациентов, 326 субъектов контрольной группы), в смешанной азиатской популяции (50 пациентов, 60 субъектов контрольной группы) и в тунисской популяции (100 пациентов, 140 субъектов контрольной группы), соответственно. Данные различия могут быть обусловлены различиями в пенетрантности этого полиморфизма и особенностями его взаимодействия с другими генетическими факторами и факторами окружающей среды в различных популяциях. Несоответствие возрастных, гендерных и клинико-патологических характеристик пациентов, безусловно, может вносить определенный вклад в разброс результатов исследований, выполненных в разных странах. Касательно полиморфизмов TLR стоит также отметить, что полиморфизм

TLR4_1196C/T (Thr399Ile), также нарушающий связывание TLR4 со специфическими лигандами (хотя и в меньшей степени по сравнению с полиморфизмом Asp299Gly [8, 9]) и исследованный нами в данной работе, не был ассоциирован с риском развития колоректального рака, согласно полученным Boraska Jelavic с соавт. [10], Davoodi и Seow [14] и Omrane et al. [15] результатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизмы IL1B_1473G/C и TLR4_896A/G могут играть роль в развитии колоректального рака. Для уточнения полученных результатов требуется провести дополнительные исследования с большим объемом выборок, а также мета-анализы совокупности работ, посвященных данной проблеме. Важно понимать, что влияние полиморфизмов на риск рака толстой кишки может существенно отличаться от их влияния на рак прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69-90.
2. Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 131-135.

Таблица 4
Распределение генотипов и расчет ОШ для рака толстой кишки (кодоминантная модель)
Table 4
Genotype distribution and odds ratios for colon cancer, codominant model

Генотип	Контроль, n (%)	Пациенты, n (%)	ОШ (95% ДИ)*	P	Равновесие Харди-Вайнберга
IL1B_1473G/C					
G/G	168 (56 %)	57 (55,3 %)	1		
G/C	102 (34 %)	42 (40,8 %)	1,18 (0,73-1,92)	0,021	0,122
C/C	30 (10 %)	4 (3,9 %)	0,29 (0,10-0,87)		
SOD1_7958G/A					
G/G	222 (74 %)	80 (77,7 %)	1		
G/A	75 (25 %)	22 (21,4 %)	0,73 (0,42-1,27)	0,46	0,275
A/A	3 (1 %)	1 (1 %)	1,82 (0,17-19,96)		
TLR4_1196C/T					
C/C	255 (85 %)	195 (83,7 %)	1		
C/T	45 (15 %)	23 (18,4 %)	1,42 (0,80-2,51)	0,86	0,766
T/T	0 (0 %)	2 (1,6 %)	NA		
IL10_1082A/G					
A/A	111 (37 %)	27 (26,7 %)	1		
A/G	126 (42 %)	53 (52,5 %)	1,52 (0,88-2,64)	0,3	0,697
G/G	63 (21 %)	21 (20,8 %)	1,17 (0,59-2,29)		
IL17A_197G/A					
G/G	99 (33 %)	42 (40,4 %)	1		
G/A	165 (55 %)	48 (46,1 %)	0,73 (0,44-1,20)	0,45	0,224
A/A	36 (12 %)	14 (13,5 %)	0,92 (0,44-1,92)		
TLR4_896A/G					
A/A	258 (86 %)	85 (85 %)	1		
A/G	39 (13 %)	15 (15 %)	0,60 (0,18-2,02)	0,64	0,489
G/G	3 (1 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00-NA)		

Примечание: * Значения ОШ и P рассчитаны с поправкой на пол и возраст.

- Kutikhin AG, Yuzhalin AE. Inherited variation in pattern recognition receptors and cancer: dangerous liaisons? *Cancer Manag. Res.* 2012; 4: 31-38.
- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Interleukin-12: clinical usage and molecular markers of cancer susceptibility. *Growth Factors.* 2012; 30 (3): 176-191.
- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Common genetic variants in the myeloperoxidase and paraoxonase genes and the related cancer risk: a review. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2012; 30 (4): 287-322.
- Andersen V, Holst R, Kopp TI et al. Interactions between diet, lifestyle and IL10, IL1B, and PTGS2/COX-2 gene polymorphisms in relation to risk of colorectal cancer in a prospective Danish case-cohort study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78366. doi: 10.1371/journal.pone.0078366.
- Lee KA, Ki CS, Kim HJ et al. Novel interleukin 1beta polymorphism increased the risk of gastric cancer in a Korean population. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (5): 429-433.
- Rallabhandi P, Bell J, Boukhvalova MS et al. Analysis of TLR4 polymorphic variants: new insights into TLR4/MD-2/CD14 stoichiometry, structure, and signaling. *J. Immunol.* 2006; 177 (1): 322-332.
- Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000; 25 (2): 187-191.
- Boraska Jelavic T, Barisic M, Drmic Hofman I et al. Microsatellite GT polymorphism in the toll-like receptor 2 is associated with colorectal cancer. *Clin. Genet.* 2006; 70 (2): 156-160.
- Pimentel-Nunes P, Teixeira AL, Pereira C et al. Functional polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 alter the risk for colorectal carcinoma in Europeans. *Dig Liver Dis.* 2013; 45 (1): 63-69.
- Tsilidis KK, Helzlsouer KJ, Smith MW et al. Association of common polymorphisms in IL10, and in other genes related to inflammatory response and obesity with colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 2009; 20 (9): 1739-1751.
- Landi S, Gemignani F, Bottari F et al. Polymorphisms within inflammatory genes and colorectal cancer. *J. Negat. Results Biomed.* 2006; 5: 15.
- Davoodi H, Seow HF. Variant Toll-like receptor4 (Asp299Gly and Thr399Ile alleles) and Toll-like receptor2 (Arg753Gln and Arg677Trp alleles) in colorectal cancer. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10 (2): 91-99.
- Omrane I, Baroudi O, Kourda N et al. Positive link between variant Toll-like receptor 4 (Asp299Gly and Thr399Ile) and colorectal cancer patients with advanced stage and lymph node metastasis. *Tumour Biol.* 2014; 35 (1): 545-551.

