

Роль полиморфных вариантов генов иммунного ответа и воспаления в патогенезе рака яичников у женщин разного этнического происхождения

Мингажева Э.Т.¹, Прокофьева Д.С.¹, Валова Я.В.^{1,2}, Нурғалиева А.Х.¹,
Валиев Р.Р.¹, Романова А.Р.³, Фаисханова Р.Р.⁴, Сакаева Д.Д.⁵, Хуснутдинова Э.К.^{1,6}

- 1 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д.32
- 2 — ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»
450106, г. Уфа, улица Степана Кувыкина, д. 94
- 3 — Стерлитамакский филиал ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
453103, г. Стерлитамак, пр. Ленина, 49
- 4 — ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан
450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1
- 5 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
- 6 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71

Рак яичников (РЯ) занимает одно из лидирующих мест среди онкопатологии репродуктивной сферы у женщин. Высокие показатели заболеваемости и смертности от данного вида рака свидетельствуют о необходимости более глубокого понимания молекулярно-генетических основ заболевания для разработки новых подходов к диагностике и лечению РЯ. В последнее время при исследовании патогенеза злокачественных новообразований яичников большой интерес ученых во всем мире вызывает изучение роли генов иммунного ответа и воспаления.

В статье представлены результаты исследования роли аллельных вариантов генов *NFKB1* (*rs28362491*), *IL6* (*rs1800795*), *IL18* (*rs1946518*) и *IL23R* (*rs7517847*, *rs10889677*) в патогенезе РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Материалом для работы послужили образцы ДНК женщин с установленным диагнозом «рак яичников» (n=238) и здоровых индивидов (n=284). Генотипирование образцов ДНК проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и аллель-специфичной ПЦР.

Установлено, что генетическими маркерами риска развития рака яичников для женщин русской этнической принадлежности пременопаузального возраста являются генотипы *rs28362491*ID* в гене *NFKB1* и *rs1946518*CA* в гене *IL18*. Носительство генотипов *rs1800795*GG* в гене *IL6* и *rs10889677*CC* в гене *IL23R* для женщин татарской этнической принадлежности в постменопаузе является протективным фактором. Для татар с генотипом *rs10889677*CA* в гене *IL23R* в постменопаузе, напротив, было показано повышение риска развития заболевания. К маркерам пониженного риска развития РЯ у русских также можно отнести генотип *rs1946518*AA* в гене *IL18*, который был отмечен как протективный фактор для женщин как в пре-, так и постменопаузе, а также у больных данной онкопатологией с начальными и запущенными стадиями заболевания. При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* среди больных РЯ и здоровых доноров статистически значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено.

Ключевые слова: рак яичников, иммунная система, ядерный транскрипционный фактор NF-κB, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-18 (IL-18), рецептор интерлейкина-23 (IL-23R).

Для цитирования: Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С., Валова Я.В., Нурғалиева А.Х., Валиев Р.Р., Романова А.Р., Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов генов иммунного ответа и воспаления в патогенезе рака яичников у женщин разного этнического происхождения. *Медицинская генетика* 2019; 18(10): 10-20.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.10-20

Автор для корреспонденции: Мингажева Эльвира Тагировна, e-mail: Elvira.F91@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-29-09129, проекта Министерства науки и высшего образования РФ № 2019-0587, а также программы развития биоресурсных коллекций.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.10.2019

Role of the polymorphic variants of immune response and inflammation genes in the pathogenesis of ovarian cancer in women of different ethnic origin

Mingazheva E.T.¹, Prokofyeva D.S.¹, ValovaYa.V.^{1,2}, Nurgalieva A. Kh.¹, Valiev R.R.¹, Romanova A.R.³, Faishanova R.R.⁴, Sakaeva D.D.⁵, Khusnutdinova E.K.^{1,6}

1 — Bashkir State University
Ufa, Russia

2 — Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology
Ufa, Russia

3 — Bashkir State University, Sterlitamak Branch
Sterlitamak, Russia

4 — Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan
Ufa, Russia

5 — Bashkir State Medical University
Ufa, Russia

6 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences
Ufa, Russia

Ovarian cancer (OC) is one of the most common malignancy of the female reproductive system. High rates of morbidity and mortality from this type of cancer indicate the need for a deeper understanding of the molecular genetic basis of the disease, which in turn will contribute to the development of new approaches to the diagnosis and treatment of OC. Recently, when studying the pathogenesis of malignant neoplasms of the ovaries, a great interest of scientists around the world is directed to studying the role of the immune response and inflammation genes in the development of the OC.

At this work presents the results of the study of the role of the polymorphic loci of the genes *NFKB1* (*rs28362491*), *IL6* (*rs1800795*), *IL18* (*rs1946518*) and *IL23R* (*rs7517847*, *rs10889677*) in the pathogenesis of ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan. The material for the work was the DNA samples of women with an established diagnosis of ovarian cancer ($n = 238$) and healthy individuals ($n = 284$). Genotyping of DNA samples was performed using polymerase chain reaction (PCR), followed by analysis of restriction fragment length polymorphism and allele-specific PCR.

It has been established that the genetic markers of the risk of developing ovarian cancer for women of Russian ethnicity at premenopausal age are the genotypes *rs28362491* * *ID* in the *NFKB1* gene and *rs1946518* * *CA* in the *IL18* gene. The carrier of the *rs1800795* * *GG* genotypes in the *IL6* gene and *rs10889677* * *CC* in the *IL23R* gene for post-menopausal women of Tatar ethnicity is a protective factor. For Tatars with the *rs10889677* * *CA* genotype in the *IL23R* postmenopausal gene, on the contrary, an increased risk of developing the disease was shown. Markers of a reduced risk of developing ovarian cancer in Russians can also include the *rs1946518* * *AA* genotype in the *IL18* gene, which was noted as a protective factor for women in both pre- and postmenopausal women, as well as in patients with this oncopathology with initial and advanced stages of the disease. A comparative analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant *rs7517847* in the *IL23R* gene among patients with OC and healthy donors did not reveal statistically significant differences between the studied groups.

Key words: ovarian cancer, immune system, nuclear transcription factor NF- κ B, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-18 (IL-18), interleukin-23 receptor (IL-23R)

For citation: Mingazheva E.T., Prokofyeva D.S., ValovaYa.V., Nurgalieva A. Kh., Valiev R.R., Romanova A.R., Faishanova R.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K. Role of the polymorphic variants of immune response and inflammation genes in pathogenesis of ovarian cancer in women of different ethnic origin. *Medical genetics* 2019; 18(10): 10-20 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.10-20

Corresponding author. Mingazheva Elvira, e-mail: Elvira.F91@mail.ru

Funding. This work was financially supported by the RFBR grant No. 18-29-09129, the project of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 2019-0587, as well as the program for the development of bioresource collections.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 30.10.2019

Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и в настоящее

время представляет собой важную социальную и медицинскую проблему. В 2018 г. в России РЯ был зарегистрирован у 14 318 женщин, и более половины слу-

чаев заболевания закончились смертельным исходом. Похожая ситуация складывается и в Республике Башкортостан. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению данного вида рака, его чаще стали диагностировать у женщин в возрасте до 30 лет. Высокая смертность объясняется выявлением рака яичников на поздних стадиях (III-IV). Как правило, в первый год после установления диагноза погибает каждая третья пациентка [1].

Данная патология имеет многофакторный характер. Одним из важных факторов риска РЯ выступает наследственная предрасположенность. Развитие РЯ связывают с часто встречающимися мутациями в высокопенетрантных генах *BRCA1* и *BRCA2*, белковые продукты которых являются ключевыми участниками сигнального пути, обеспечивающего ответ клетки на воздействие ионизирующей радиации. Однако нарушения в данных генах объясняют не более 15% случаев заболевания. Поиск и анализ других генов-кандидатов позволит выявить новые важные генетические маркеры риска развития РЯ.

В последнее время интерес научного сообщества вызывает исследование роли компонентов иммунной системы в возникновении и прогрессии злокачественных опухолей яичников. Одним из наиболее изучаемых белков, вовлеченных в регуляцию апоптоза и клеточной пролиферации, выступает протеин NF- κ B. Ядерный фактор транскрипции NF- κ B – один из главных транскрипционных факторов, регулирующий экспрессию множества генов, участвующих в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, а также генов воспалительного и иммунного ответа [2]. Транскрипционный фактор NF- κ B кодируется геном *NFKB1*, который локализован на длинном плече хромосомы 4 (4q24). В промоторной области данного гена известна делеция четырех нуклеотидов *del ATTG*, расположенная в позиции -94, которая приводит к значительному снижению активности промотора и, как следствие, более низкому уровню белка NF- κ B. В результате мета-анализа, проведенного Wang с соавт., было установлено, что аллель *D* гена *NFKB1* ассоциирован с риском развития злокачественных новообразований различной этиологии в европейских и азиатских популяциях [3].

Важную функцию в патогенезе РЯ также выполняет интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный провоспалительный цитокин, который регулирует иммунный и острофазный ответы, воспаление, онкогенез, гемопоэз, секрецию иммуноглобулинов и активацию Т-лимфоцитов. Ген *IL6* локализован на коротком плече хромосомы 7 (7p15.3) и содержит 5 экзонов и 4 интрона общей протяженностью 1183 п.н. Наиболее изу-

ченным полиморфным вариантом в промоторном регионе гена *IL6* является *rs1800795*. Однонуклеотидная замена C>G в позиции -174 приводит к значительному повышению активности промотора, и как следствие, к более высокому уровню белка. Литературные данные о влиянии полиморфного локуса *rs1800795* на риск развития злокачественных новообразований, в том числе и РЯ остаются противоречивыми [4].

Интерлейкин-18 (IL-18), также известный как интерферон- γ (IFN- γ), индуцирующий фактор (IGIF), является плейотропным провоспалительным цитокином с двойным эффектом по отношению к развитию и прогрессии опухоли. С одной стороны, IL-18 индуцирует иммунный ответ, регулируемый Т-хелперами 1-го типа (Th1), который рассматривается как иммунная реакция, направленная против злокачественного новообразования. С другой стороны, IL-18 регулирует Th2–опосредованный иммунный ответ, который может ингибировать распознавание раковых клеток иммунными, приводить к увеличению адгезионных молекул, индуцировать продукцию ангиогенных факторов и стимулировать микроокружение, связанное с образованием метастазов. У человека ген *IL-18* расположен на хромосоме 11 (11q22.2-q22.3) и состоит из шести экзонов и пяти интронов. Наиболее изученным полиморфным вариантом, влияющим на экспрессию гена *IL18*, является *rs1946518 (-607C>A)*. Замена C>A в позиции -607 в промоторном регионе данного гена приводит к снижению транскрипционной активности гена *IL18* и, соответственно, к пониженному синтезу белка. В ряде работ выявлена ассоциация аллеля *A* гена *IL18* с риском развития *некоторых типов солидных злокачественных опухолей* [5] и раком молочной железы [6].

Интерлейкин-23 (IL-23) является важным провоспалительным цитокином, выделяемым активированными макрофагами и дендритными клетками. Связываясь с рецептором IL-23R, IL-23 регулирует дифференцировку Т-хелперов 17-го типа (Th17), которые считаются посредниками воспалительного процесса и канцерогенеза. В гене *IL23R*, локализованном на коротком плече хромосомы 1 (1p31.3), известно несколько полиморфных локусов, аллели которых ассоциированы с риском развития злокачественных новообразований разных локализаций [7]. В интронной области гена *IL23R* известна замена *T>G (rs7517847)*. Наличие аллеля *G* оказывает влияние на длину мРНК и формирование белкового продукта. В 3' нетранслируемом регионе данного гена известна другая однонуклеотидная замена – *C>A (rs10889677)*, которая приводит к увеличению сродства с микроРНК *let-7f*, тем самым способствуя высокой транскрипции гена *IL23R* как *in vitro*, так и *in vivo* [8].

В целом, описанные выше полиморфные варианты играют важную роль в канцерогенезе опухолей различной локализации и могут быть вовлечены в патогенез РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

На основании вышеизложенного, целью данного исследования является поиск ассоциации ряда полиморфных вариантов генов, вовлеченных в иммунный ответ и воспаление, с риском развития РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

Методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК женщин с установленным диагнозом *рак яичников* (n=238) и женщин без онкологических заболеваний на момент забора крови (n=284) в возрасте 17–87 лет из Республики Башкортостан. Забор периферической венозной крови проводился сотрудниками Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ (г. Уфы) и онкологического отделения Городской клинической больницы № 1 (г. Стерлитамак).

Средний возраст манифестации РЯ составляет 52 года. Группа пациенток была поделена на две подгруппы: до (37,9%; пременопауза) и после наступления менопаузы (62,1%; постменопауза). По этническому составу группа больных РЯ не однородна: русские – 48,6%, татары – 34%, украинцы – 5%, башкиры – 3%, чувашы – 2%, другие этнические группы – 5%, метисы – 3%.

Контрольную группу составили женщины в возрасте от 22 до 77 лет, средний возраст 41 год. По менопаузальному статусу распределение по подгруппам было одинаковое (по 50%). По этническому составу контрольная группа соответствует группе больных РЯ: русские – 56%, татары – 32,5%, башкиры – 3,8%, чувашы – 2%, украинцы – 1,1%, другие этнические группы – 1,5%, метисы – 3,1%.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) и аллель-специфичной ПЦР. Перечень исследованных локусов, последовательности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, названия эндонуклеаз рестрикции представлены в **табл. 1**.

Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции проводили в 2%-ном агарозном и 7%-ном полиакриламидном гелях 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 применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йетса на непрерывность. По-

Таблица 1

Последовательности праймеров и эндонуклеазы рестрикции, используемые в исследовании

Полиморфный локус, ген	Последовательности праймеров, 5' – 3'	T° отжига, °C	Рестриктаза, последовательность 5' – 3', оптимальная T°	Аллели, размер фрагментов (п.н.)
rs28362491 (<i>NFKB1</i>)	TGGGCACAAGTCGTTATGA	54	<i>Van9II</i> ..CCANNNN [^] NTG.37°	D:280 I:239+45
	CTGGAGCCGGTAGGGAAG			
rs1800795 (<i>IL6</i>)	GTCAAGACATGCCAAAGTGC	65	<i>NlaIII</i> , ... CATG [^] ..., 37°	G:306 C: 133+173
	AATGAGCCTCAGACATCTCC			
rs7517847 (<i>IL23R</i>)	ACCACCTTGTCTGAAATG	58	<i>Eco147I</i> (<i>StuI</i>) ...AGG [^] CCT...	G:303 T:194+109
	CTAGGAGACAGCCATAAAG			
rs10889677 (<i>IL23R</i>)	ACCATGTAAGAAATCCCGGG	55	<i>MnlII</i> ...CCTCN7 [^] ... 37°	A:154 C:84+70
	CATGAGGCGTCCACATAATG			
rs1946518 (<i>IL18</i>)	CTTTGCTATCATTCCAGGAA	60	-	Внутренний контроль: 301 А и С:196
	GTTGCAGAAAGTGAAAAATTATTAC			
	GTTGCAGAAAGTGAAAAATTATTAA			
	TAACCTCATTCAGGACTTCC			

казатель отношения шансов OR (odds ratio) оценивали с указанием 95% доверительного интервала (95%, CI). Различия при статистическом критерии $p < 0,05$ оценивались как значимые.

Результаты и обсуждение

У больных РЯ и здоровых индивидов из Республики Башкортостан проведен анализ частот аллелей и генотипов ряда полиморфных вариантов генов *NFKB1* (*rs28362491*), *IL6* (*rs1800795*), *IL23R* (*rs7517847*, *rs10889677*) и *IL18* (*rs1946518*). Наблюдаемое распределение частот генотипов по всем полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Учитывая неоднородность населения Республики Башкортостан в этническом отношении, в отдельные подгруппы были выделены представители наиболее многочисленных этнических групп Башкортостана: русских и татар. С целью выявления маркеров повышенного и

пониженного риска развития РЯ в данных этнических группах, было проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов между выборками больных и индивидов контрольных групп соответствующей этнической принадлежности.

Исследование полиморфного варианта *rs28362491* гена *NFKB1* у больных РЯ ($n=238$) и в контрольной группе ($n=284$) было проведено методом ПДРФ-анализа. Частоты встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфного варианта представлены в **табл. 2**. При разделении выборки с учетом этнической принадлежности, а также тяжести течения заболевания статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs28362491* в гене *NFKB1* среди больных РЯ и здоровых доноров не выявлено ($p > 0,05$). Однако при разделении испытуемых с учетом менопаузального статуса было установлено, что гетерозиготный генотип *ID* достоверно чаще встречался в группе больных РЯ рус-

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs28362491* в гене *NFKB1* у больных РЯ и здоровых доноров

		Генотипы			Аллели		N
		<i>II</i>	<i>ID</i>	<i>DD</i>	<i>I</i>	<i>D</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные РЯ	Русские	23 (21,2)	51 (57,6)	24 (21,2)	97 (49,5)	99 (50,5)	98
	Татары	20 (31,7)	31 (49,2)	12 (19,0)	71 (56,3)	55 (43,7)	63
	Больные РЯ в пременопаузе	12 (16,9)	47 (66,2)	12 (16,9)	71 (50,0)	71 (50,0)	71
	Больные РЯ в постменопаузе	33 (28,4)	53 (45,7)	30 (25,9)	119 (51,3)	113 (48,7)	116
	Русские в пременопаузе	7 (16,7)	28 (66,6)	7 (16,7)	42 (50,0)	42 (50,0)	42
	Русские в постменопаузе	15 (25,0)	29 (48,3)	16 (26,7)	59 (49,2)	61 (50,8)	60
	Татары в постменопаузе	17 (31,5)	26 (48,1)	11 (20,4)	60 (55,6)	48 (44,4)	54
	Русские I +II стадия	13 (25,0)	28 (53,8)	11 (21,2)	54 (51,9)	50 (48,1)	52
	Русские III+ IV стадия	9 (19,6)	26 (56,5)	11 (23,9)	44 (47,8)	48 (52,2)	46
	Татары III+ IV стадия	12 (34,3)	17 (48,6)	6 (17,1)	41 (58,6)	29 (41,4)	35
	<i>В целом</i>	58 (24,4)	126 (52,9)	54 (22,7)	242 (50,8)	234 (49,2)	238
Контроль	Русские	40 (27,8)	34 (45,3)	31 (21,2)	155(53,1)	137 (46,9)	105
	Татары	26 (30,6)	34 (40,0)	25 (29,4)	86 (50,6)	84 (49,4)	85
	Женщины в пременопаузе	33 (24,8)	64(48,1)	36 (27,1)	130 (48,9)	136 (51,1)	133
	Женщины в постменопаузе	44 (33,6)	61 (46,6)	26 (19,8)	149 (56,9)	113 (43,1)	131
	Русские в пременопаузе	20 (26,7)	34 (45,3)	21 (28,0)	74 (49,3)	76 (50,7)	75
	Русские в постменопаузе	20 (29,4)	39 (57,4)	9 (13,2)	79 (58,1)	57 (41,9)	68
	Татары в постменопаузе	17 (38,6)	13 (29,6)	14 (31,8)	47 (53,4)	41 (46,6)	44
	<i>В целом</i>	83 (29,2)	135 (47,5)	66 (23,2)	301 (53,0)	267(47,0)	284

Примечание: в табл. 2–6 n – численности групп; N – объем выборки.

ской этнической принадлежности, находящихся в пременопаузе (66,6%), по сравнению со здоровыми индивидами (45,3%), OR=2,41; 95% CI: (1,10–5,29), p=0,04.

В ряде недавних исследований проводилось изучение роли полиморфного варианта rs28362491 в гене *NFKB1* в патогенезе РЯ. Результаты работ свидетельствуют о существенных межрегиональных и этнических различиях в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного локуса, что, в свою очередь, указывает на необходимость проведения репликативных исследований. Так, в исследовании Chen с соавт. было показано, что предрасполагающим аллелем, ассоциированным с повышенным риском РЯ, выступает аллель *I* (инсерция четырех нуклеотидов *ATTG* в промоторной области гена *NFKB1*) [9]. В работе Wang с соавт. было установлено, что для европейских популяций аллелем риска является аллель *D* (делеция четырех нуклеотидов *ATTG* в промоторной области гена *NFKB1*), а для азиатских популяций данный аллель является защитным [3]. В исследовании Wang с соавт. при анализе взаимосвязи полиморфного

варианта rs28362491 с клиническими данными пациенток с раком молочной железы была выявлена ассоциация генотипов *ID* и *DD* с повышенным риском данного заболевания для женщин, находящихся в пременопаузе [10].

В целом полученные в нашем исследовании данные частично согласуются с результатами других авторов и указывают на повышенный риск развития РЯ у русских женщин в пременопаузе с генотипом *ID* полиморфного варианта rs28362491 в гене *NFKB1*.

Также нами был проведен анализ полиморфного варианта rs1800795 в гене *IL6* в группе больных РЯ (n=237) и контроле (n=282). Идентификация аллелей выполнена методом ПДРФ-анализа. В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800795 в гене *IL6* из общей выборки была установлена ассоциация гетерозиготного генотипа *CG* с повышенным риском развития РЯ, OR=1,49; 95% CI:(1,05– 2,11), p=0,02. Для лиц татарской этнической принадлежности постменопаузального возраста гомозиготный ге-

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800795 в гене *IL6* у больных РЯ и здоровых доноров

		Генотипы			Аллели		N
		<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>	<i>C</i>	<i>G</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные РЯ	Русские	20 (20,4)	44 (44,9)	34 (34,7)	84 (42,9)	112 (57,1)	98
	Татары	6 (9,7)	29 (46,8)	27 (43,5)	27 (43,5)	83 (66,9)	62
	Больные РЯ в пременопаузе	8 (11,4)	33 (47,1)	29 (41,4)	49 (35,0)	91 (65,0)	70
	Больные РЯ в постменопаузе	21(18,1)	54 (46,6)	41 (35,3)	96 (41,4)	136 (58,6)	116
	Русские в пременопаузе	5 (11,9)	22 (52,4)	12 (35,7)	32 (41,0)	62 (51,7)	39
	Русские в постменопаузе	16 (26,7)	26 (43,3)	18 (30,0)	58 (48,3)	62 (51,7)	60
	Татары в постменопаузе	7 (13,0)	28 (51,8)	19 (35,2)	42 (38,9)	66 (61,1)	54
	Русские I +II стадия	8 (15,4)	22 (42,3)	22 (42,3)	38 (36,5)	66 (63,5)	52
	Русские III+ IV стадия	9 (19,6)	26 (56,5)	11 (23,9)	44 (47,8)	48 (52,2)	46
	Татары III+ IV стадия	5 (14,3)	16 (45,7)	14 (40,0)	26 (37,1)	44 (62,9)	35
	<i>В целом</i>	35 (14,8)	116 (48,9)	86 (36,3)	186 (39,2)	288 (63,1)	237
Контроль	Русские	30 (20,7)	62 (42,8)	53 (36,6)	122 (42,1)	168 (57,9)	145
	Татары	11 (12,9)	29 (34,1)	45 (52,9)	51 (30,0)	119 (70,0)	85
	Женщины в пременопаузе	22 (16,7)	59 (44,7)	51 (38,6)	103 (39,0)	161 (61,0)	132
	Женщины в постменопаузе	25 (19,1)	44 (33,6)	62 (47,3)	94 (33,9)	168 (64,1)	131
	Русские в пременопаузе	12 (16,2)	35 (47,3)	27 (36,5)	59 (39,9)	89 (60,1)	74
	Русские в постменопаузе	18 (26,4)	25 (36,8)	25 (36,8)	61 (44,8)	75 (55,2)	68
	Татары в постменопаузе	4 (9,1)	14 (31,8)	26 (59,1)	22 (25,0)	66 (75,0)	44
	<i>В целом</i>	49 (17,3)	111 (39,2)	123 (43,5)	209 (36,9)	357 (63,1)	282

нотип *GG* служит маркером пониженного риска развития РЯ: OR=0,38; 95% CI:(0,17–0,85), p=0,03. При сравнении исследуемых групп с учетом стадии заболевания статистически значимых различий не выявлено (p>0,05) (табл. 3).

Литературные данные о влиянии полиморфного локуса *rs1800795* в гене *IL6* на риск развития злокачественных новообразований, в том числе и РЯ остаются противоречивыми. Так, в работе Hefler с соавт. было выявлено, что аллель *C* полиморфного локуса -174 C>G ассоциирован с ранними стадиями РЯ, а также безрецидивным течением болезни и высокой выживаемостью пациентов [11]. В исследовании Gagc с соавт., напротив, более благоприятный прогноз клинического исхода прослеживался для больных с гомозиготным генотипом *GG* [12]. В нашем исследовании генотип *CG* служит маркером повышенного риска развития РЯ в общей выборке, а гомозиготный генотип *GG* постменопаузе – маркером пониженного риска развития заболевания для лиц татарской этнической принадлежности.

Идентификация аллелей полиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* в группе больных РЯ (n=238) и здоровых индивидов (n=284) также выполнена методом ПДРФ-анализа. Проведенный сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* у больных РЯ и в контрольной группе, а также при разделении испытуемых с учетом этнической принадлежности, менопаузального статуса и тяжести заболевания не выявил статистически значимых различий (p>0,05) (табл. 4).

Наши данные согласуются с результатами, полученными Zhang с соавт., которые также не обнаружили статистических значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* у больных РЯ и здоровых доноров [13]. Однако в некоторых исследованиях показано влияние данного полиморфного локуса на патогенез аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также злокачественных новообразований. Так, в исследовании Amer с соавт. при изучении роли по-

Таблица 4

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* у больных РЯ и здоровых доноров

		Генотипы			Аллели		N
		<i>TT</i>	<i>TG</i>	<i>GG</i>	<i>T</i>	<i>G</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные РЯ	Русские	30 (30,6)	47 (48,0)	21 (21,4)	107 (54,6)	89 (45,4)	98
	Татары	16 (25,4)	31 (49,2)	16 (25,4)	63 (50,0)	63 (50,0)	63
	Больные РЯ в пременопаузе	19 (26,8)	34 (47,9)	18 (25,4)	72 (50,7)	70 (49,3)	71
	Больные РЯ в постменопаузе	35 (30,2)	55 (47,4)	26 (22,4)	125 (53,9)	107 (46,1)	116
	Русские в пременопаузе	11 (26,2)	23 (54,8)	8 (19,0)	45 (53,6)	39 (46,4)	42
	Русские в постменопаузе	19 (31,7)	27 (44,0)	14 (23,3)	65 (54,2)	55 (45,8)	60
	Татары в постменопаузе	13 (24,1)	30 (55,6)	11 (20,3)	56 (51,8)	52 (48,2)	54
	Русские I +II стадия	16 (30,8)	22 (42,3)	14 (26,9)	54 (51,9)	50 (48,1)	52
	Русские III+ IV стадия	11 (23,9)	26 (56,5)	9 (19,6)	48 (52,2)	44 (47,8)	46
	Татары III+ IV стадия	9 (25,7)	19 (54,3)	7 (20,0)	37 (52,9)	33 (47,1)	35
	<i>В целом</i>	64 (26,9)	117 (49,2)	57 (23,9)	245 (51,5)	231 (48,5)	238
Контроль	Русские	54 (37,0)	62 (42,5)	30 (20,5)	170 (58,2)	122 (41,8)	146
	Татары	25 (29,4)	37 (43,5)	23 (27,1)	87 (51,2)	83 (48,8)	85
	Женщины в пременопаузе	41 (30,8)	62 (46,6)	30 (22,6)	144 (54,1)	122 (45,9)	133
	Женщины в постменопаузе	44 (33,6)	55 (42,0)	32 (24,4)	143 (54,6)	119 (45,4)	131
	Русские в пременопаузе	27 (36,0)	35 (46,7)	13 (17,3)	89 (59,3)	61 (40,7)	75
	Русские в постменопаузе	27 (39,7)	25 (36,8)	16 (23,5)	79 (58,1)	57 (41,9)	68
	Татары в постменопаузе	14 (31,8)	19 (43,2)	11 (25,0)	47 (53,4)	41 (46,6)	44
		<i>В целом</i>	91 (32,0)	128 (45,1)	65 (22,9)	310 (54,6)	258 (45,4)

лиморфного варианта *rs7517847* в гене *IL23R* в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы у египтян, было установлено, что аллель *G* и гомозиготный генотип *GG* намного чаще встречаются у пациентов по сравнению со здоровыми индивидами [14].

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs10889677* в гене *IL23R* представлены в табл. 5. При разделении испытуемых на подгруппы согласно их этнической принадлежности достоверных различий между больными РЯ и контрольными группами русских и татар в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружено ($p > 0,05$). Однако при учете менопаузального статуса были выявлены статистически достоверные различия у татар в постменопаузе: генотип *rs10889677*CC*, обнаруженный у 20,4% пациентов и у 43,2% индивидов в контроле, и генотип *rs10889677*CA*, установленный у индивидов с РЯ в 68,5% случаев и в контрольной группе в 42,7% случаев, являются маркерами пониженного и повышенного риска развития РЯ: OR=0,34; 95% CI: (0,14–0,82), $p=0,03$; OR=3,81; 95% CI: (1,64–8,83) $p=0,003$, соответственно.

Также установлена достоверная ассоциация данных генотипов с тяжестью клинического течения заболевания: OR=0,33; 95% CI: (0,12–0,87), $p=0,04$; OR=4,17; 95% CI: (1,70–10,24) $p=0,002$, соответственно.

Литературные данные, оценивающие роль полиморфного варианта *rs10889677* в гене *IL23R* при канцерогенезе, остаются противоречивыми. В работе Zhang с соавт. было показано, что аллель *C* данного полиморфного локуса значительно чаще встречается у пациентов с РЯ по сравнению с женщинами из контрольной группы [13]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Dong с соавт. при изучении роли вышеуказанного полиморфного варианта у пациентов с раком желудка [15]. Однако в некоторых работах было установлено, что индивиды с гетерозиготным генотипом *CA* или гомозиготным генотипом *CC*, напротив, менее подвержены риску развития солидных опухолей [16, 17].

Идентификация аллелей полиморфного варианта *rs1946518* в гене *IL18* в группе больных РЯ ($n=237$) и здоровых индивидов ($n=284$) выполнена методом ал-

Таблица 5

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs10889677* в гене *IL23R* у больных РЯ и здоровых доноров

		Генотипы			Аллели		N
		<i>CC</i>	<i>CA</i>	<i>AA</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные РЯ	Русские	48 (49,0)	43 (43,9)	7 (7,1)	139 (70,9)	57 (29,1)	98
	Татары	17 (27,0)	39 (61,9)	7 (11,1)	73 (57,9)	53 (42,1)	63
	Больные РЯ в пременопаузе	35 (49,3)	31 (43,7)	5 (7,1)	101 (71,1)	41 (28,9)	71
	Больные РЯ в постменопаузе	43 (37,1)	61 (52,6)	12 (10,3)	147 (63,4)	85 (36,6)	116
	Русские в пременопаузе	21 (50,0)	17 (40,5)	4 (9,5)	59 (70,2)	25 (29,8)	42
	Русские в постменопаузе	27 (45,0)	30 (50,0)	3 (5,0)	84 (70,0)	36 (30,0)	60
	Татары в постменопаузе	11 (20,4)	37 (68,5)	6 (11,1)	59 (54,6)	49 (45,4)	54
	Русские I + II стадия	26 (50,0)	23 (44,2)	3 (5,8)	75 (72,1)	29 (27,9)	52
	Русские III + IV стадия	20 (43,5)	23 (50,0)	3 (6,5)	39 (55,7)	29 (31,5)	46
	Татары III + IV стадия	6 (17,1)	27 (77,2)	2 (5,7)	39 (55,7)	31 (44,3)	35
	<i>В целом</i>	92 (38,6)	124 (52,2)	22 (9,2)	308 (64,7)	168 (35,3)	238
Контроль	Русские	66 (45,2)	64 (43,8)	16 (11,0)	196 (67,1)	96 (32,9)	146
	Татары	33 (38,8)	38 (44,7)	14 (16,5)	104 (61,2)	66 (38,8)	85
	Женщины в пременопаузе	53 (39,8)	65 (48,9)	15 (11,3)	171 (64,3)	86 (32,8)	133
	Женщины в постменопаузе	61 (46,6)	54 (41,2)	16 (12,2)	176 (67,2)	86 (32,8)	131
	Русские в пременопаузе	32 (42,7)	34 (45,3)	9 (12,0)	98 (65,3)	52 (34,7)	75
	Русские в постменопаузе	33 (48,5)	29 (42,7)	6 (8,8)	95 (69,9)	41 (30,1)	68
	Татары в постменопаузе	19 (43,2)	16 (36,4)	9 (20,4)	54 (61,4)	34 (38,6)	44
	<i>В целом</i>	119 (41,9)	130 (45,8)	35 (12,3)	368 (64,8)	200 (35,2)	284

лель-специфичной ПЦР. Нами был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов описываемого ДНК-локуса в группах больных РЯ и здоровых индивидов русской и татарской этнической принадлежности, в результате которого было показано, что гомозиготный генотип *rs1946518* *AA достоверно чаще (в 21,2% случаев) встречался у русских из контрольной группы, чем у пациентов (5,1% случаев): OR=0,10; 95%, CI (0,07–0,53); p=0,0009. Носительство гетерозиготного генотипа *CA* полиморфного варианта *rs1946518* для женщин данной этнической принадлежности, напротив, служит маркером повышенного риска развития заболевания: OR=2,03; 95%, CI (1,20–3,43); p=0,01.

Сравнение групп больных РЯ и здоровых индивидов согласно их менопаузальному статусу показало, что носительство гомозиготного генотипа *AA* изучаемого полиморфного локуса является протективным фактором для женщин русской этнической принадлежности как в пре-, так и постменопаузе: OR=2,42; 95%, CI (1,32–4,42); p=0,006 и OR=0,29; 95%, CI (0,10–

0,86); p=0,04 соответственно. В то же время для русских женщин пременопаузального возраста гетерозиготный генотип *rs1946518***CA* служит маркером повышенного риска развития патологии: OR=2,84; 95%, CI (1,28–6,30); p=0,02.

В отдельные подгруппы для исследования были выделены лица, страдающие РЯ I, II и III, IV стадий. При сравнении их с объединенной выборкой здоровых доноров показано, что маркером пониженного риска также является генотип *rs1946518* *AA, который встречался у 5,8% больных начальными стадиями рака и у 4,4% пациентов с запущенной онкопатологией, тогда как у здоровых женщин частота данного генотипа составила 21,2%, OR=0,23; 95%, CI (0,07–0,78); p=0,02; OR=0,1; 95%, CI (0,04–0,73); p=0,01 (табл. 6).

Исследование роли полиморфного варианта *rs1946518* в гене *IL18* в патогенезе РЯ ранее не проводилось, однако имеются данные о взаимосвязи замены *C>A* в позиции -607 с другими солидными опухолями. Так, в 2014 году Вакс с соавт. провели ассоциативный анализ данного полиморфного локуса с риском

Таблица 6

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1946518* в гене *IL18* у больных РЯ и здоровых доноров

		Генотипы			Аллели		N
		<i>CC</i>	<i>CA</i>	<i>AA</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные РЯ	Русские	31 (31,6)	62 (63,3)	5 (5,1)	124 (63,3)	72 (36,7)	98
	Татары	20 (31,7)	35 (55,6)	8 (12,7)	75 (59,5)	51 (40,5)	63
	Больные РЯ в пременопаузе	18 (25,4)	53 (74,6)	0 (0,0)	89 (62,7)	53 (37,3)	71
	Больные РЯ в постменопаузе	35 (30,1)	67 (57,8)	14 (12,1)	137 (59,1)	95 (40,9)	116
	Русские в пременопаузе	13 (30,9)	29 (69,1)	0 (0,0)	55 (65,5)	29 (34,5)	42
	Русские в постменопаузе	20 (33,3)	35 (58,4)	5 (8,3)	75 (62,5)	45 (37,5)	60
	Татары в постменопаузе	14 (25,9)	32 (59,3)	8 (14,8)	60 (55,6)	48 (44,4)	54
	Русские I +II стадия	18 (34,6)	31 (59,6)	3 (5,8)	67 (64,4)	37 (35,6)	52
	Русские III+ IV стадия	15 (32,6)	29 (63,0)	2 (4,4)	59 (64,1)	33 (35,9)	46
	Татары III+ IV стадия	10 (28,6)	20 (57,1)	5 (14,3)	40 (57,1)	30 (42,9)	35
	<i>В целом</i>	67 (28,3)	155 (65,4)	15 (6,3)	289 (61,0)	185 (39,0)	
Контроль	Русские	48 (32,9)	67 (45,9)	31 (21,2)	163 (55,8)	129 (44,2)	146
	Татары	21 (24,7)	52 (61,2)	12 (14,1)	94 (55,3)	76 (44,7)	85
	Женщины в пременопаузе	42 (31,6)	72 (54,1)	19 (14,3)	156 (58,6)	110 (41,4)	133
	Женщины в постменопаузе	35 (26,7)	68 (51,9)	28 (21,4)	138 (52,7)	124 (47,3)	131
	Русские в пременопаузе	27 (36,0)	33 (44,0)	15 (20,0)	87 (58,0)	63 (42,0)	75
	Русские в постменопаузе	20 (29,4)	32 (47,1)	16 (23,5)	72 (52,9)	64 (47,1)	68
	Татары в постменопаузе	9 (20,5)	25 (56,8)	10 (22,7)	43 (48,9)	45 (51,1)	44
		<i>В целом</i>	83 (29,2)	152 (53,5)	49 (17,3)	318 (56)	250 (44)

развития рака молочной железы у бразильянок, и установили, что гомозиготный генотип *AA* значительно чаще встречается среди больных по сравнению со здоровыми индивидами [18]. Аналогичное исследование было проведено ранее Taheri с соавт. в иранской популяции, однако ассоциации аллелей полиморфного варианта *rs1946518* в гене *IL18* с раком молочной железы обнаружено не было [19].

Заключение

РЯ является одной из наиболее часто встречающихся и агрессивных гинекологических опухолей у женщин. Особое внимание в патогенезе РЯ в последнее время уделяется роли иммунной системы. Нами было проведено ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов *NFKB1* (*rs28362491*), *IL6* (*rs1800795*), *IL18* (*rs1946518*) и *IL23R* (*rs7517847*, *rs10889677*) у больных РЯ и здоровых индивидов из Республики Башкортостан.

Ядерный фактор транскрипции NF-κB является одним из наиболее изученных медиаторов хронического воспаления, который одновременно контролирует клеточную пролиферацию, адгезию и дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез и иммунный ответ [2]. В нашем исследовании было выявлено статистически достоверное повышение риска развития РЯ у женщин русской этнической принадлежности пременопаузального возраста с генотипом *ID* полиморфного варианта *rs28362491* в гене *NFKB1*.

Интерлейкин-6 (IL-6) считается одним из основных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1800795* в гене *IL6* в общей выборке была установлена ассоциация гетерозиготного генотипа *CG* с повышенным риском развития РЯ. Для лиц татарской этнической принадлежности постменопаузального возраста гомозиготный генотип *GG* служит маркером пониженного риска развития РЯ.

Интерлейкин-18 (IL-18) — один из основных иммунорегуляторных цитокинов, вовлеченных в противоинфекционную и противоопухолевую защиту организма. При анализе ассоциации полиморфного варианта *rs1946518* в гене *IL18* с риском развития РЯ было выявлено достоверное повышение частоты гетерозиготного генотипа *CA* и снижение частоты гомозиготного генотипа *AA* у индивидов русской этнической принадлежности. Данная взаимосвязь сохранилась и при разделении выборки с учетом менопаузального статуса и тяжести течения заболевания.

Интерлейкин-23 (IL-23) — провоспалительный цитокин, выделяемый активированными макрофагами и дендритными клетками. В нашем исследовании было показано, что индивиды татарской этнической принадлежности с гетерозиготным генотипом *rs10889677*CA* в гене *IL23R* имеют повышенный, а носители гомозиготного генотипа *rs10889677*CC* пониженный риск развития РЯ. Также установлена достоверная ассоциация данных генотипов с тяжестью клинического течения РЯ. Ассоциации аллельных вариантов полиморфного локуса *rs7517847* в гене *IL23R* с риском развития рака яичников не обнаружено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном вкладе изученных аллельных вариантов полиморфных локусов *rs28362491* гена *NFKB1*, *rs1800795* гена *IL6*, *rs10889677* гена *IL23R* и *rs1946518* гена *IL18* в патогенез РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

Данные настоящего исследования указывают на значительные межрегиональные и популяционные различия в частоте полиморфных вариантов и являются частью научного проекта, направленного на поиск этноспецифических генетических маркеров риска развития РЯ путём таргетного секвенирования генов-кандидатов РЯ у больных семейными формами заболевания.

Работа частично выполнена с использованием оборудования инжинирингового центра ГБУ РБ «Научно-исследовательский технологический институт гербицидов и регуляторов роста растений с опытно-экспериментальным производством академии науки Республики Башкортостан».

Список литературы:

- 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 «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2019. 250 с.
- Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappa B in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:301–310. doi: 10.1038/nrc780.
- Wang D., Xie T., Xu J. et al. Genetic association between NFKB1 -94 ins/del ATTG Promoter Polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 42 case-control studies. Genetic association between NFKB1 94 ins/del ATTG Promoter Polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 42 case-control studies. *Sci Rep*. 2016. 22(6): 30220. doi: 10.1038/srep30220.
- Peng X., Shi J., Sun W., Ruan X., Guo Y., Zhao L., Wang J., Li B. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 5;9(15):12351–12364. doi: 10.18632/oncotarget.24033.
- Babar M., Ryan A.W., Anderson L.A. et al. Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(9): 1331–1341. doi: 10.1038/ajg.2012.134.

6. Back L.K., Farias T.D., da Cunha P.A. et al. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. *Tissue Antigens*. 2014; 84(2): 229–333. doi: 10.1111/tan.12367.
7. Parham C., Chirica M., Timans J. et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R beta 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *Immunol*. 2002; 168: 5699–5708.
8. Safrany E., Melegh B. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2009; 16(28): 3766–3774.
9. Chen L.P., Cai P.S., Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3): 8273–8282. doi: 10.4238/2015.
10. Wang Z., Liu Q.L., Sun W. et al. Genetic polymorphisms in inflammatory response genes and their associations with breast cancer risk. *Croat Med*. 2014; 55(6): 638–646. doi: 10.3325/cmj.2014.55.638.
11. Hefler L.A., Grimm C., Ackermann S. et al. An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer. *Cancer Res*. 2003; 63(12): 3066–3068.
12. Garg R., Wollan M., Galic V., Garcia R., Goff B.A., Gray H.J., Swisher E. Common polymorphism in interleukin 6 influences survival of women with ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(3): 793–796.
13. Zhang Z., Zhou B., Zhang J. et al. Association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with risk of ovarian cancer. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2010; 196(2): 146–152
14. Amer T., El-Baz R., Mokhtar A.R. et al. Genetic polymorphisms of IL-23R (rs7517847) and LEP (rs7799039) among Egyptian patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Physiol Biochem*. 2017; 123(5): 279–285. doi: 10.1080/13813455.2017.1320680.
15. Dong K., Xu Y., Yang Q., Shi J., Jiang J., Chen Y., Song C., Wang K. Associations of Functional MicroRNA Binding Site Polymorphisms in IL23/Th17 Inflammatory Pathway Genes with Gastric Cancer Risk. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:6974696. doi: 10.1155/2017/6974696.
16. Zheng J., Jiang L., Zhang L., Yang L., Deng J., You Y., Li N., Wu H., Li W., Lu J., Zhou Y. Functional genetic variations in the IL-23 receptor gene are associated with risk of breast, lung and nasopharyngeal cancer in Chinese populations. *Carcinogenesis*. 2012; 33(12): 2409–2416. doi: 10.1093/carcin/bgs307
17. Zhou S., Ruan Y., Yu H., Chen Y., Yao Y., Ma Y., Gao Y. Functional IL-23R rs10889677 genetic polymorphism and risk of multiple solid tumors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80627. doi: 10.1371/journal.pone.0080627.
18. Back L.K., Farias T.D., da Cunha P.A. et al. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. *Tissue Antigens*. 2014; 84(2): 229–233. doi: 10.1111/tan.12367.
19. Taheri M., Hashemi M., Eskandari-Nasab E. et al. Association of -607 C/A polymorphism of IL-18 gene (rs1946518) with breast cancer risk in Zahedan, Southeast Iran. *Prague Med Rep*. 2012; 113(3): 217–222.
4. Peng X., Shi J., Sun W., Ruan X., Guo Y., Zhao L., Wang J., Li B. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 5;9(15):12351–12364. doi: 10.18632/oncotarget.24033.
5. Babar M., Ryan A.W., Anderson L.A. et al. Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(9): 1331–1341. doi: 10.1038/ajg.2012.134.
6. Back L.K., Farias T.D., da Cunha P.A. et al. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. *Tissue Antigens*. 2014; 84(2): 229–333. doi: 10.1111/tan.12367.
7. Parham C., Chirica M., Timans J. et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R beta 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *Immunol*. 2002; 168: 5699–5708.
8. Safrany E., Melegh B. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2009; 16(28): 3766–3774.
9. Chen L.P., Cai P.S., Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3): 8273–8282. doi: 10.4238/2015.
10. Wang Z., Liu Q.L., Sun W. et al. Genetic polymorphisms in inflammatory response genes and their associations with breast cancer risk. *Croat Med*. 2014; 55(6): 638–646. doi: 10.3325/cmj.2014.55.638.
11. Hefler L.A., Grimm C., Ackermann S. et al. An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer. *Cancer Res*. 2003; 63(12): 3066–3068.
12. Garg R., Wollan M., Galic V., Garcia R., Goff B.A., Gray H.J., Swisher E. Common polymorphism in interleukin 6 influences survival of women with ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(3): 793–796.
13. Zhang Z., Zhou B., Zhang J. et al. Association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with risk of ovarian cancer. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2010; 196(2): 146–152
14. Amer T., El-Baz R., Mokhtar A.R. et al. Genetic polymorphisms of IL-23R (rs7517847) and LEP (rs7799039) among Egyptian patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Physiol Biochem*. 2017; 123(5): 279–285. doi: 10.1080/13813455.2017.1320680.
15. Dong K., Xu Y., Yang Q., Shi J., Jiang J., Chen Y., Song C., Wang K. Associations of Functional MicroRNA Binding Site Polymorphisms in IL23/Th17 Inflammatory Pathway Genes with Gastric Cancer Risk. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:6974696. doi: 10.1155/2017/6974696.
16. Zheng J., Jiang L., Zhang L., Yang L., Deng J., You Y., Li N., Wu H., Li W., Lu J., Zhou Y. Functional genetic variations in the IL-23 receptor gene are associated with risk of breast, lung and nasopharyngeal cancer in Chinese populations. *Carcinogenesis*. 2012; 33(12): 2409–2416. doi: 10.1093/carcin/bgs307
17. Zhou S., Ruan Y., Yu H., Chen Y., Yao Y., Ma Y., Gao Y. Functional IL-23R rs10889677 genetic polymorphism and risk of multiple solid tumors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80627. doi: 10.1371/journal.pone.0080627.
18. Back L.K., Farias T.D., da Cunha P.A. et al. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. *Tissue Antigens*. 2014; 84(2): 229–233. doi: 10.1111/tan.12367.
19. Taheri M., Hashemi M., Eskandari-Nasab E. et al. Association of -607 C/A polymorphism of IL-18 gene (rs1946518) with breast cancer risk in Zahedan, Southeast Iran. *Prague Med Rep*. 2012; 113(3): 217–222.

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality)]. M.: MNIOI im. P.A. Hertseny, filial FGBU «FMIC im. P.A. Hertseny» Minzdrava Rossii. [M.: P.A. Hertseny MROI]. 2019. 250 p. (In Russ.)
2. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappa B in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:301–310. doi: 10.1038/nrc780.
3. Wang D., Xie T., Xu J. et al. Genetic association between NFKB1 -94 ins/del ATTG Promoter Polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 42 case-control studies. Genetic association between NFKB1 94 ins/del ATTG Promoter Polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 42 case-control studies. *Sci Rep*. 2016. 22(6): 30220. doi: 10.1038/srep30220.