

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(17)

2017 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 07.04.17.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 85 экз.
Усл. печ. л. 21,48. Уч.-изд. л. 12,1.
Зак. 44.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский
(д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),
А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент),
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент),
И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент),
Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.),
М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силян (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор),
А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент)

Редакционный совет

В.И. Жарко (зам. премьер-министра Республика Беларусь, Минск),
А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),
Е.Л. Богдан (Начальник Главного управления организации медицинской помощи
Министерства здравоохранения), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва),
Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва),
В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев),
В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2017

№ 1(17)

2017

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.М. Кравченко, Е.Г. Малаева**
Острая на хроническую печеночная недостаточность 6
- Е.Г. Попов, Г.Н. Фильченков, Т.И. Милевич, И.А. Чешик**
Физиология стероид-транспортных белков крови (обзор) 13
- А.И. Свирновский, В.В. Пасюков, Д.В. Кравченко, Н.Ф. Федуро, О.В. Сергиевич, И.Б. Тарас, Э.Л. Свирновская**
Клональная эволюция лейкозных клеток и химиорезистентность 24

Медико-биологические проблемы

- Е.Л. Богдан, А.Н. Стожаров, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, С.Н. Никонович, П.И. Моисеев, А.Е. Океанов**
Анализ заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Беларусь 29
- Г.Л. Бородина**
Алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания 42
- Н.Г. Власова**
Ранжирование территории радиоактивного загрязнения по плотности загрязнения, дозе облучения, соотношению доз внешнего и внутреннего облучения 50
- Н.Г. Власова, Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**
Радиационная обстановка в Республике Беларусь 58
- Е.А. Дрозд**
О факторах, оказывающих влияние на формирование дозы внутреннего облучения 64
- А.А. Морозова, Е.М. Кадукова**
Научное обоснование и приоритеты создания специализированных пищевых продуктов для диетотерапии больных сахарным диабетом 2 типа 70

Reviews and problem articles

- A. Kravchenko, E. Malaeva**
Acute on chronic liver failure 6
- E.H. Popoff, G.N. Filchenkov, T.I. Milevich, I.A. Chesnyk**
Physiology of steroid-specific transport proteins in blood (review) 13
- A. Svirnovski, V. Pasiukov, D. Kravchenko, N. Feduro, O. Sergievich, I. Taras, E. Svirnovskaya**
Clonal evolution of leukemia cells and chemoresistance 24

Medical-biological problems

- E.L. Bogdan, A.N. Stozharov, A.V. Rozhko, I.V. Veilkin, S.N. Nikonovich, A.E. Okeanov, P.I. Moiseev**
Thyroid Cancer Incidence in the Republic of Belarus 29
- H.L. Baradzina**
Algorithm of medical rehabilitation in pulmonary sarcoidosis patients 42
- N.G. Vlasova**
Ranking the radioactive contaminated territory in density of soil contamination, dose, contribution to the dose of external and internal components 50
- N.G. Vlasova, L.A. Chounikhin, D.N. Drozdov**
Radiation situation in Belarus 58
- E.A. Drozd**
The individual doses of internal exposure as a function of occupational status of population living in radioactively contaminated territories 64
- A.A. Morozova, E.M. Kadukova**
Scientific basis and priorities of the specialized food for diet therapy of patients of type 2 diabetes 70

| | | | |
|--|-----|--|--|
| В.В. Шибельский, Т.Я Шевчук Особенности физического развития мужчин зрелого возраста при действии неблагоприятных экологических условий | 78 | V. Pshybelskyi, T. Shevchuk Features anthropometric indices and physical development in men of mature age under adverse environmental conditions | |
| А.П. Романюк, Т.Я. Шевчук Особенности амплитудно-временных характеристик вызванных потенциалов у спортсменов во время концентрации внимания | 85 | A. Romaniuk, T. Shevchuk Features amplitude-time characteristics of evoked potentials in sportsmen during concentration attention | |
| А.Л. Чеховский Оценка радоноопасности некоторых населенных пунктов Лиозненского района | 93 | A.L. Chekhovskij Evaluation radon danger some settlements Liozno district | |
| Л.Н. Эвентова, В.С. Аверин, А.Н. Матарас, Ю.В. Висенберг Мониторинг доз внешнего облучения населения Республики Беларусь в отдалённом периоде после аварии на ЧАЭС | 100 | L.N. Eventova, V.S. Averin, A.N. Mataras, Yu.V. Visenberg External dose monitoring for population of Belarus in the remote period after the Chernobyl accident | |

Клиническая медицина**Clinical medicine**

| | | | |
|--|-----|---|--|
| Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, А.А. Гусаревич, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский, А.Б. Захидов, О.Г. Зверева, И.Н. Исакوف, И.Д.Каменских, У.Р. Каримов, И.В. Кондракова, А.В. Куроедов, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, З.М. Нагорнова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, А.В. Селезнев, А.С. Хохлова, И.В. Шапошникова, А.П. Шахалова, Р.В. Шевчук Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы | 105 | R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, A.A. Gusarevitch, D.A. Dorofeev, P.Ch. Zavadsky, A.B. Zakhidov, O.G. Zvereva, I.N. Isakov, I.D. Kamenskikh, U.R. Karimov, I.V. Kondrakova, A.V. Kuroyedov, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, Z.M. Nagornova, O.N. Onufriychuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Rozhko, A.V. Seleznev, A.S. Khohlova, I.V. Shaposhnikova, A.P. Shahalova, R.V. Shevchuk Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma | |
| Т.В. Бобр, О.М. Предко, Н.А. Бурдоленко, Е.В. Пархомович Особенности локализации и распространенность регматогенных периферических витреохориоретинальных дистрофий | 118 | T.V. Bobr, O.M. Predko, N.A. Burdolenko, E.V. Parhomovich Features of localization vitreochorioretinal of rhegmatogenous peripheral retinal degeneration | |
| А.В. Воропаева, О.В. Карпенко, А.Е. Силин, Е.В. Бредихина, В.Н. Мартинков Влияние полиморфизма генов IL-1 и IL-4 на развитие хронического гастрита и рака желудка | 123 | A. Voropayeva, O. Karpenko, A. Silin, E. Bredikhina, V. Martinkov Gene polymorphism influence of the IL-1 and IL-4I in the development of chronic gastritis and gastric cancer | |

| | | | |
|--|-----|--|--|
| Л.А. Державец Информативность опухолевых маркеров для оценки степени распространения рака мочевого пузыря | 128 | L.A. Derzhavets Performance of tumor markers for assessing bladder cancer spread | |
| О.А. Иванцов, Н.Н. Усова, Т.М. Шаршакова Приверженность к лечению и ожидаемая эффективность терапии пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения инсультных стационаров г. Гомеля | 135 | O. A. Ivantsov, N.N. Usova, T.M. Sharshakova Adherence to the treatment and the expected effectiveness of therapy patients with stroke in the Gomel hospitals | |
| Н.Г. Кадочкина Сравнительная клиническая эффективность карведилола и бисопролола в лечении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа | 140 | N.G. Kadochkina Comparative clinical efficacy of carvedilol and bisoprolol in the treatment of coronary heart disease within the patients with diabetes mellitus type 2 | |
| Л.И. Крикунова, В.И. Киселева, Л.С. Мкртчян, Г.П. Безяева, Л.В. Панарина, Л.В. Любина, И.А. Замулаева Папилломавирусная инфекция у женщин, подвергшихся радиоактивному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС | 146 | L.I. Krikunova, V.I. Kiseleva, L.S. Mkrtychyan, G.P. Bezyaeva, L.V. Panarina, L.V. Lyubina, I.A. Zamulaeva Papillomavirus infection in women exposed to radiation following the Chernobyl accident | |
| А.С. Подгорная Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении аденомиоза | 154 | A.S. Podgornaya Efficiency of levonorgestrel-releasing intrauterine system and hysteroresectoscopic endometrial ablation in adenomyosis treatment | |
| С.В. Петренко, Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец, Е.В. Федоренко, Е.Г. Мохорт, Б.Ю. Леушев, О.А. Бартошевич, Г.Е. Хлебович Динамика йодного обеспечения и показателей тиреоидной системы в группах риска по йододефициту в сельских регионах Беларуси | 163 | S.V. Petrenko, T.V. Mokhort, N.D. Kolomiets, E.V. Fedorenko, E.G. Mokhort, B.Y. Leushev, O.A. Bartoshevich, G.E. Chlebovich Dynamic of iodine supplementation and thyroid system indexes in the iodine deficiency risk groups from rural areas | |

Обмен опытом

| | |
|---|-----|
| Г.Я. Брук, А.А. Братилова, А.В. Громов, Т.В. Жеско, А.Н. Кадука, М.В. Кадука, О.С. Кравцова, И.К. Романович, Н.В. Титов, В.А. Яковлев Развитие единой системы оценки и прогноза доз облучения населения, проживающего в реперных населенных пунктах приграничных территорий Союзного государства, пострадавших вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС | 168 |
| Правила для авторов | 176 |

Experience exchange

| | |
|---|--|
| G.Ya. Bruk, A.A. Bratilova, A.V. Gromov, T.V. Zhecko, A.N. Kaduka, M.V. Kaduka, O.S. Kravtsova, I.K. Romanovich, N.V. Titov, V.A. Yakovlev Development of unified system for estimating and forecasting irradiation doses of population living in the reference settlements of the border areas of the Union State affected due to the Chernobyl accident | |
|---|--|

УДК [616.33-002:616.33-006.6]:616.98-078:579.835.12:575.22

А.В. Воропаева, О.В. Карпенко,
А.Е. Силин, Е.В. Бредихина,
В.Н. Мартинков

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-1 И IL-4 НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И РАКА ЖЕЛУДКА

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

При изучении взаимосвязи полиморфизма генов IL-1 и IL-4 с хроническим гастритом и раком желудка установлены следующие региональные особенности:

Наличие у пациента генотипа 1/1 IL-1RN повышает риск развития рака желудка в 2,2 раза ($p=0,003$, ОШ = 2,21, 95% ДИ 1,29-3,76); генотипа СТ IL-4 С-33Т в 21 раз;

Наличие генотипа 2/2 IL-1RN повышает риск развития хронического гастрита умеренно или высокой степени активности в 2,3 раза ($p=0,021$, ОШ = 2,37, 95% ДИ 1,12-5,02);

Наличие у пациента генотипа СТ IL-1 β С-511Т и генотипа 2/2 IL-1 RN повышает риск инфицирования обладающими онкогенным потенциалом *sagA* штаммами *H. pylori* в 2,2 раза ($p=0,005$, ОШ = 2,21, 95% ДИ 1,29-3,76) и ($p=0,034$, ОШ = 2,2, 95% ДИ 1,05-4,62).

Носители данных полиморфных локусов с целью ранней диагностики неблагоприятного заболевания нуждаются в диспансерном наблюдении и обязательном обследовании.

Ключевые слова: полиморфизм генов, интерлейкин, генотип, заболевания желудка, инфекция *Helicobacter pylori*

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является фактором риска возникновения заболеваний желудка. Кроме того, в разных странах изучают ассоциации между полиморфизмами генов интерлейкинов и риском развития рака желудка, язвенной болезни, гастрита и MALT – лимфомы [1].

Семейство генов интерлейкин-1 (IL-1) включает три интерлейкина: IL-1 α , IL-1 β и IL-1RN, которые кодируют провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-1 β и эндогенный противовоспалительный цитокин (антагонист рецептора IL-1) IL-1Ra, вырабатываемый моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и гепатоцитами.

Ген IL-1RN имеет пента-аллельную 86 п.н. переменную tandemную дупликацию (VNTR – variable number tandem repeats) в интроне 2. Связываясь с рецептором IL-1 антагонист препятствует активации внутриклеточного сигнального каскада и увеличивает секрецию IL-1 β . Имеются данные об ассоциации полиморфизма гена IL-1RN и риском возникновения карциномы желудка [2].

IL-1 β является основной формой IL-1 и отвечает за развитие и регуляцию неспецифической защиты и специфического иммунитета, одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Основными продуцентами IL-1 β являются макрофаги и моноциты. Ген IL-1 β содержит полиморфизмы в позициях 511(С→Т), 31(Т→С) и +3953(С→Т). Наличие полиморфных вариантов гена IL-1 β приводит к высокому уровню экспрессии цитокина, снижению секреции кислоты, преобладанию колонизации *H. pylori* в теле желудка, в результате чего развивается пангастрит и формируется атрофический гастрит. Ассоциация увеличения риска развития рака желудка и полиморфизма IL-1 β С-511Т, IL-1RN * 2 VNTR наблюдается во многих исследованиях, тем не менее есть сообщения об этнических отличиях [3, 4, 5, 6].

Семейство гена интерлейкин-4 (IL-4), кодирующего протеин IL-4, находится на хромосоме 5q31-33. IL-4 ингибирует индуцированное *H. pylori* воспаление слизи-

стой оболочки желудка (СОЖ) и способствует развитию атрофии путем уменьшения уровня сывороточного интерферона (IFN- γ), играет важную роль в развитии Th1 иммунного ответа, оказывая таким образом противовоспалительный эффект. Кроме того, IL-4 играет центральную роль в созревании Т-хелперов фенотипа Th2.

Сдвиг в сторону Th2 ответа повышает выработку противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-13 и подавляет производство моноцитарных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и IL-8).

Имеются данные о значимой связи полиморфизма гена IL-4С-33Т с инфицированием *H. pylori* и развитием атрофического гастрита.

Согласно данным японских исследователей носители генотипа Т/Т IL-4-33Т вырабатывают больше белка, чем носители генотипа С/С, что обуславливает развитие атрофии слизистой оболочки желудка [7,8]. Исследования, проведенные в Португалии показали, что присутствие мутантного аллеля IL-4-33Т связано с возникновением рака желудка кишечного типа, мутантного аллеля IL-4-33Т, генотипа IL-4-33ТТ с возникновением диффузного рака желудка. Присутствие IL-4-33С аллеля, IL-4-33СТ генотипа, обуславливает высокую производительность IL-4 и коррелирует с заболеваемостью хроническим гастритом [9]. Данные результаты подтверждают важную роль IL-4 в развитии рака желудка путем Th2 дифференциации и иммунной модуляции.

Таким образом, целью настоящего исследования является поиск ассоциации функционального полиморфизма 511(С→Т) в промоторном участке гена IL-1 β , полиморфизма VNTR в гене IL-1RN и полиморфизма гена IL-4 33 (С→Т) с риском развития гастрита и рака желудка у белорусов.

Материал и методы исследования

Группу пациентов с хроническим гастритом (ХГ) составили 250 человек, медиана возраста – 52 года (минимальный возраст 37 лет, максимальный 62 года). В группу пациентов с раком желудка (РЖ) вошли

72 пациента, медиана возраста 67 лет (минимальный возраст 58 лет, максимальный 74 года). В качестве материала для исследования использовались биоптаты СОЖ и цельная кровь. Все обследуемые пациенты согласно данным анкетирования, являлись белорусами. Кровь для проведения исследований забирали из локтевой вены однократной иглой в специальную с ЭДТА вакуумную систему типа «Vacuette», проводили обработку и получали плазму и лейкоцитарную массу. Выделение тотальной ДНК проводили сорбционным методом на колонках с использованием протеиназы К. После проведения выделения количество ДНК определяли фотометрически. Препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полимеразной цепной реакции с определением длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Реакционная смесь состояла из 2,5-х кратного ПЦР-буфера (ксиленцианол, 7,5 мМ MgCl₂, Tag – полимеразы), смеси нуклеотидов дНТФ10 мМ, смеси праймеров10 Мм и деионизованной воды. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл, количество исходной ДНК с концентрацией 20 нг/мкл ДНК – 5 мкл.

Маркеры и параметры проведения ПЦР представлены в таблице.

Выявление ДНК *H. pylori*, *cagA* генотипа, полиморфизма гена IL-1RN, IL-4С-33Т проводили методом ПЦР. Для определения полиморфизма гена IL-1 β -С511Т использовали ПЦР-ПДРФ с рестриктазой Aval (Eco88I) в соответствии с инструкцией по применению.

Для детекции продуктов амплификации использовали метод электрофореза в 1,7% агарозном геле по стандартной схеме с визуализацией полученных результатов при помощи видеосистемы. В качестве контроля применяли маркер молекулярного веса.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета специализированных программ Statistica 6.0. Для определения различий в частотах аллелей и генотипов между изучаемыми группа-

Таблица – Параметры проведения ПЦР для выявления *Helicobacter pylori* и определения полиморфизма генов IL-1 β C-511T, IL-1RN VNTR, IL-4 C-33T

| Маркер, полиморфизм | Последовательность праймеров | Режим амплификации |
|---|--|--|
| C97-20 / H3A-20 Определяемый фрагмент 765 п.н. | F1: ggctatgacgggtatccggc R1: gccgtgcagcacctgtttc | 95°C – 3 мин. – 1 цикл, 35 циклов: 95°C – 30 сек., 63°C – 1 мин., 72°C – 1 мин., 72°C – 1 мин. – 1 цикл |
| sagAF1/ sag AB1 Определяемый фрагмент 349 п.н. | F1:gataacaggcaagcttttgagga R1: ctgcaaaagattgtttggcaga | 95°C – 3 мин. – 1 цикл, 35 циклов: 95°C – 30 сек., 55°C – 1 мин., 72°C – 1 мин., 72°C – 1 мин. – 1 цикл |
| IL-1 β (C511T) СТ: 304п.н.,190п.н.,114п.н. СС: 190п.н.,114п.н ТТ: 304п.н. | F1: 5'-tgccattgactggttcac-3' R1: 5'-gtttaggaatctccactt-3' | 95°C – 3 мин. – 1 цикл, 35 циклов: 95°C – 30 сек., 55°C – 1 мин., 72°C – 1 мин., 72°C – 5 мин. |
| IL-1 RN (VNTR) 1 : 410 п.н. 2 : 240 п.н. 3: 530 п.н. 4: 325 п.н. 5: 595 п.н. | F1:5'-cccctcagcaacctcc -3' R1: 5'-ggtcagaaggcagaga -3' | 95°C – 3 мин. – 1 цикл, 35 циклов: 95°C – 30 сек., 60°C – 1 мин., 72°C – 1 мин., 72°C – 5 мин. – 1 цикл |
| IL - 4 (C33T) Т: 157 п.н. С: 244 п.н. Контрольный фрагмент: 358 п.н. | F1:5'-ccaagtgactgacaatctgg -3' R1: 5'-atttgacagtgacaatgtgaga-3' F2:5'-gcttctctgataaacatattgc -3' R2:5'-atactgagagcatcaccagaac- 3' | 95°C – 3 мин. – 1 цикл, 35 циклов: 95°C – 30 сек., 56°C – 1 мин., 72°C – 1 мин., 72°C – 5 мин. – 1 цикл |

ми использовали критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали по стандартной формуле. Критическим значением уровня значимости считали $p = 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования специфическая фракция размером 765 п.н., характеризующая присутствие ДНК *H. pylori* в анализируемой пробе выявлена в 136 (54,4 %) из 250 исследуемых препаратов ДНК пациентов ХГ и в 41 (56,9 %) РЖ, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в инфицированности между группами.

В группе РЖ наблюдается статистически значимая разница выявления образцов, содержащих *sagA* положительный генотип (45,8%) по сравнению с группой ХГ (32,4%), уровень значимости различий $\chi^2 = 0,036$.

Анализ частот генотипов IL-1RN, IL-1 β C-511T и IL-4C-33T показал, что различия в группах пациентов ХГ и РЖ по частотам

генотипов статистически достоверны для IL-1RN ($\chi^2=0,012$) и IL-4C-33T ($\chi^2<0,001$).

При дальнейшем попарном анализе различий по частотам отдельных вариантов генотипов установлены наиболее информативные в отношении риска развития рака желудка генотип 1/1 IL-1RN ($\chi^2 = 0,003$, ОШ = 2,21, 95% ДИ 1,29-3,76) и генотип СТ ($\chi^2 < 0,001$, ОШ = 21,1, 95% ДИ 8,23-54,30), статистически значимые различия для генотипа ТТ ($\chi^2 < 0,001$, ОШ = 0,05, 95% ДИ 0,02-0,13). Диагностическая чувствительность выявления генотипа 1/1 IL-1RN составила 51,4%, генотипа СТ IL-4C-33T 93,1%, диагностическая специфичность 67,6% и 61,2%, соответственно.

Статистически достоверной зависимости между генотипами изучаемых интерлейкинов и наличием атрофии слизистой желудка в группе пациентов ХГ не выявлено для IL-1RN ($\chi^2 = 0,479$) и L-1 β C-511T ($\chi^2 = 0,814$), показана статистически значимая разница по частотам генотипов полиморфизма IL-4 C-33T ($\chi^2 = 0,036$).

При последующем анализе частот отдельных генотипов полиморфизма IL-4 C-33T не выявлено статистически значимых различий в зависимости от атрофии СОЖ, несмотря на имеющуюся тенденцию для генотипа СС ($\chi^2 = 0,015$, ОШ =14,93, 95% ДИ 0,85-273). Следует отметить, что присутствие генотипа СС отмечено только в группе пациентов ХГ – 2 % (5/250) и только среди пациентов с хроническим атрофическим гастритом – 4,6% (5/108).

Выявление различий по частотам генотипов в зависимости от степени активности ХГ показало статистически значимые различия в частотах генотипов IL-1RN ($\chi^2=0,031$) и большую частоту генотипа 2/2 ($\chi^2=0,021$, ОШ=2,37, 95% ДИ 1,12-5,02) среди пациентов с умеренно/высокоактивным ХГ и не показало статистически значимых различий в частотах генотипов IL-4C-33T и IL-1 β C-511T.

Инфицирование CagA содержащими штаммами *H. pylori* коррелировало с наличием генотипа СТ IL-1 β C-511T ($\chi^2 =0,005$, ОШ=2,21, 95% ДИ 1,29-3,76) и генотипа 2/2 IL-1RN ($\chi^2=0,034$, ОШ=2,2, 95% ДИ 1,05-4,62) и не отмечено различий по частотам генотипов полиморфизма IL-4C-33T.

Заключение:

Риск развития ХГ умеренно или высокой степени активности увеличен в 2,3 раза ($p<0,05$) при генотипе 2/2 по гену IL-1RN.

Риск развития рака желудка повышен в 2,2 раза при генотипе 1/1 по гену IL-1RN ($p<0,05$); при генотипе СТ гена IL-4C-33T в 21 раз ($p<0,001$).

Риск инфицирования CagA штаммами *H. pylori*, обладающими онкогенным потенциалом, увеличен при генотипе СТ по гену IL-1 β C-511T в 2,1 раза ($p<0,05$).

Определение генотипа данных интерлейкинов может быть показано пациентам с заболеваниями желудка и их родственникам при диспансерном наблюдении.

Важное значение для более глубокого понимания влияния полиморфизма генов цитокинов на желудочный канцерогенез в нашей популяции и подтверждения ре-

зультатов, будет иметь проведение расширенного исследования с участием других полиморфизмов и на большей выборке обследуемых пациентов.

Работа выполнена в рамках НИР «Изучение генетических детерминант макро- и микроорганизма при заболеваниях желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» ГПНИ «Медицина и фармация»

Библиографический список

1. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection / R. Rad [et al.] // Gut. – 2004. – № 53. – P.1082-1089.
2. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / E.M. El-Omar [et al.] // Nature. – 2000. – Vol. 404. – P. 398-402.
3. IL-1 beta pro-inflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando [et al.] // GUT. – 2006. – Vol. 55, N 2. – P.158-164.
4. Effect of genetic polymorphism Interleukin-1 β on gastritis, gastric juice pH, and recurrence of peptic ulcerdisease in Japanese subjects / T. Furuta [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, N 1. – P. 92-105.
5. El-Omar, E.M. The importance of interleukin I beta in *Helicobacter pylori* associated disease / E.M. El-Omar // Gut. – 2001. – № 48. – P. 743-747.
6. Маев, И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т.18, №5. – С. 4-11.
7. Interleukin-2 Gene Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Atrophy from *Helicobacter pylori* Infection / Sh. Togawa [et al.] // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10, N. 3. – P.172-178
8. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population / H. Nakashima [et al.] // *Genes Immun*. – 2002. – N.3. – P. 107-109.

9. Association Between IL-4 and IL-6 Expression Variants and Gastric Cancer Among Portuguese Population / A.M. Sam- paio [et al.] // GE Portuguese Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 22, Issue 4. – P. 143-152.

A. Voropayeva, O. Karpenko, A. Silin, E. Bredikhina, V. Martinkov

GENE POLYMORPHISM INFLUENCE OF THE IL-1 AND IL-4I IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GASTRITIS AND GASTRIC CANCER

When studying the relationship of polymorphism of genes IL-1 and IL-4 with chronic gastritis and gastric cancer we established the following regional particularities:

If the patient has genotype 1/1 IL-1RN the risk of stomach cancer increases 2,2 times (p=0,003, OR=2,21, 95% CI 1,29-3,76); CT genotype IL-4 in C-33T 21 times;

The presence of genotype 2/2 IL-1RN increases the risk of chronic gastritis moderate or high activity of 2,3 times (p=0,021, OR=2,37, 95% CI 1,12 -5,02);

If the patient has CT genotype IL-1 β C-511T and genotype 2/2 IL-1 RN it increases the risk of infection having oncogenic potential cagA *H. pylori* strains in 2,2 times (p=0,005, OR=2,21, 95% CI 1,29-3,76) (p=0,034, OR=2,2, 95% CI 1,05-4,62).

Data carriers of polymorphic loci for early detection of adverse disease require dispensary observation and inspection mandatory.

Key words: *gene polymorphism, interleukin, genotype, diseases of the stomach, Helicobacter pylori infection*

Поступила: 06.03.17