



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL1B В СИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ АССОЦИИРОВАН С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Белковец А. В.¹, Курилович С. А.^{1,2}, Максимов В. Н.^{1,2}, Рагино Ю. И.¹, Щербакова Л. В.¹, Алёшкина А. В.¹, Воевода М. И.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»,

² Новосибирский Государственный медицинский университет»

IL1B POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF GASTRIC CANCER IN THE POPULATION OF WESTERN SIBERIA

Belkovets A. V.¹, Kurilovich S. A.^{1,2}, Maksimov V. N.^{1,2}, Ragino Yu. I.¹, Scherbakova L. V.¹, Aleschkina A. V.¹, Voevoda M. I.¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Institute of Cytology and Genetics SB RAN»,

² Novosibirsk State Medical University

**Белковец
Анна Владимировна**
Belkovets Anna V.
belkovets@gmx.

Белковец Анна Владимировна — ст.н.с.

Курилович Светлана Арсентьевна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины; зав. Курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Рагино Юлия Викторовна — д.м.н., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований

Щербакова Лилия Валерьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

Алешкина Анна Викторовна — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., академик РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН

Резюме

Сывороточные биомаркеры атрофического гастрита (пепсиноген I (ПГ I) и соотношение ПГ I/ПГ II), являются прогностически важными для оценки риска развития рака желудка (РЖ). По данным ряда исследований полиморфизм гена IL1B также связан с риском развития РЖ.

Цель исследования: изучить ассоциацию промоторного региона гена IL1B в позиции –511C/T (rs16944) с РЖ в проспективном исследовании «случай-контроль» (с глубиной проспекции 8 лет).

Материалы и методы исследования: проведено сопоставление базы биоматериалов, полученных в 2003–2005 гг. в популяционной выборке жителей Новосибирска в рамках международного проекта HAPIEE (образцы ДНК и сыворотки хранились при –70°C) с данными популяционного регистра РЖ (2012 г). Для каждого случая РЖ в соотношении 1:2 был подобран соответствующий по возрасту и полу контроль. В итоге, 156 образцов сыворотки крови (52 — РЖ, 104 — контроль) были проанализированы с помощью панели биомаркеров («ГастроПанель», Biohit, Финляндия) и 141 образец ДНК (49 — РЖ, 92 — контроль) прогенотипированы по опубликованной методике. Результаты: сравнительный анализ выявил достоверные различия для генотипа Т/Т, который чаще встречался в группе «случай» (16,3%) в сравнении с группой «контроль» (5,4%) ($p=0,035$). У лиц с генотипом Т/Т риск развития РЖ повышен в 3 раза ($OR=3,4$; $CI: 1,0–11,0$, $p=0,03$). Носители редкого аллеля Т имеют повышенный риск развития РЖ ($OR=1,69$; $CI: 1,01–2,81$, $p=0,04$), а распространенный аллель С обладает протективным эффектом в плане риска развития РЖ ($OR=0,59$; $CI: 0,36–0,99$, $p=0,044$). Средний показатель уровня ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II статистически значимо меньше в группе «случай» при генотипе Т/Т: $41,3 \pm 31,8$ мкг/л и $4,1 \pm 2,9$ в сравнении с группой «контроль»: $131,0 \pm 57,2$ мкг/л и $7,0 \pm 2,8$ ($p=0,004$ и $p=0,05$, соответственно). Выводы: полиморфизм — 511C/T (rs16944) гена IL1B связан с формированием ракового фенотипа гастрита и может обсуждаться в рискметрии РЖ в комплексе с биомаркерами желудочной атрофии.

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, *H. pylori*, пепсиноген I, соотношение ПГ/ПГII, полиморфизм гена IL1B

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 145 (9): 10–17

Summary

Background: Serum biomarkers of atrophic gastritis (pepsinogen I (PGI) and PGI/PGII ratio) are important for gastric cancer (GC) risk stratification. According to a number of researches IL1B gene polymorphisms are associated with risk of GC. The aim: to study the association of IL1B gene promoter polymorphism (–511C/T (rs16944) with GC in the prospective “case-control” study (8 years follow up). Materials and methods: the base of biomaterials received in 2003–2005 in population selection of residents of Novosibirsk within the international HAPIEE project (DNA samples and serums were stored at — 70°C) were compared with data of the population register of GC (in 2012). For each case of GC, an appropriate control case was selected at the ratio 1:2 matching the area of residence, sex and age. Finally 156 serum samples (52 — GC group and 104 — control) were available for the analysis using a panel of serum biomarkers “Gastropanel” (Biohit, Finland) and 141 DNA samples (49 — GC group and 92 — control) were genotyped according to the published method.

Results: the frequency of T/T genotype of the IL1B was found significantly higher in the GC group (16.3 %) compared with the control (5.4 %) ($p=0.03$). The T/T genotype was associated with significantly increased risks of GC compared with the C/C genotype (OR=3.4; CI: 1.0–11.0, $p=0.03$). It was shown that rare T allele carriers have increased risk GC development (OR=1.69; CI: 1.01–2.81, $p=0.04$) in comparison with wild C allele carriers (OR=0.59; CI: 0.36–0.99, $p=0.04$). The mean level of PGI and PGI/II ratio in persons with T/T genotype were significantly lower in GC group ($41.3 \pm 31.8 \mu\text{g/l}$ and 4.1 ± 2.9 versus $131.0 \pm 57.2 \mu\text{g/l}$ and 7.0 ± 2.8 ; $p=0.0001$ and $p=0.05$ respectively).

Conclusion: IL1B polymorphism (rs16944) is associated with an increased risk of GC in the population of Western Siberia and can be discussed for inclusion in the GC riskometer.

Key words: Atrophic gastritis, gastric cancer, pepsinogen I, PGI/PGII ratio, IL-1 β polymorphism

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 145 (9): 10–17

Введение

Рак желудка (РЖ) является пятым по частоте злокачественным новообразованием в мире [1].

В 2012 году в России зарегистрировано 37369 новых больных РЖ, учтенных онкологическими учреждениями [2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РЖ устойчиво занимает 4-е место у мужчин и 5-е место у женщин. Однако в структуре смертности от онкологических заболеваний РЖ стоит на втором месте, как у мужчин, так и у женщин [2]. Проблемой остается и поздняя диагностика РЖ. Так, в Новосибирске, РЖ диагностируется на III и IV стадиях более чем в 70 % случаев [3].

Хронический атрофический гастрит (АГ) является предраковым состоянием и играет важную роль в развитии интестинальной формы РЖ [4].

У лиц с мультифокальным АГ (атрофия в теле и антральном отделе) независимо от присутствия или отсутствия *H. pylori* инфекции, риск развития РЖ повышается в 90 раз в сравнении с риском для субъектов с нормальной слизистой [4].

Для неинвазивной диагностики функционального состояния слизистой желудка, включая раковый фенотип гастрита, используются такие диагностические тесты как «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия), с помощью которой выполняется параллельная оценка содержания в сыворотке крови пепсиногена I (ПГI), пепсиногена II (ПГII), их соотношения (ПГI/ПГII), а также концентрации гастрин-17 и IgG антител к *H. pylori*. В результате, «ГастроПанель» позволяет оценить степень

атрофии различных отделов желудка при наличии или отсутствии инфекции, вызванной *H. pylori* и поэтому широко используется для скрининга субъектов с АГ, т.е. с риском развития РЖ [5,6,7].

Интерлейкин 1 β (IL-1 β) – это провоспалительный цитокин, относящийся к семейству IL-1, с молекулярной массой, равной 17,5 кДа. IL-1 β активирует Т-лимфоциты и макрофаги, усиливая синтез острофазовых белков и других цитокинов [8]. Моноциты, эпителиальные клетки слизистых и кожи, В-лимфоциты и клетки мезенхимального происхождения являются основным клеткам продуцентам этого цитокина.

В моделях на животных было показано, что ингибирующее влияние IL-1 β на кислотообразование в желудке реализуется через непосредственное воздействие на париетальные клетки, имеющие на поверхности своих мембран рецепторы к IL-1 β , а также через стимуляцию синтеза простагландина E2, являющегося сильным ингибитором соляной кислоты, и через активацию рецепторов в центральной нервной системе [9, 10, 11]. Таким образом, IL-1 β обладает одним из самых сильных ингибирующих эффектов на кислотную продукцию среди известных ингибиторов, превышая антисекреторный эффект простагландина E2 и омепразола – ингибитора протонной помпы в 100 раз [12,13].

Известно, что IL-1 β индуцирует продукцию и функциональную активность фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), активность которого повышена

при РЖ и связана также с глубиной инвазии опухоли и метастазированием [14].

H. pylori инфекция стимулирует повышенную выработку IL-1 β как в экспериментальных моделях, так и *in vivo* [14]. Так, нокаутные мыши по гену IL-1 β неспособны к клеточному иммунитету против *H. pylori* и развитию воспалительных и метапластических изменений в слизистой оболочке желудка [15].

Показана связь между IL-1 β , MDSCs (миелоидные клетки-предшественники супрессорных клеток) и канцерогенезом на фоне длительного хронического воспаления слизистой желудка [16]. Было также установлено, что практически все опухолевые клетки и клетки микроокружения опухоли способны продуцировать секретируемую форму IL-1 β -потенциального стимулятора пролиферации клеток [17]. В связи с этим, некоторые исследователи рекомендуют определять концентрацию IL-1 β в сыворотке крови в качестве диагностического маркера РЖ, учитывая значимое превышение концентрации последнего у таких пациентов [18].

Генетический полиморфизм представляет собой совокупность нуклеотидных вариаций в определенном участке геномной последовательности, включая однонуклеотидные замены (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), которые составляют до 90 % всех вариаций генома и приводят к нарушениям на транскрипционном или трансляционном уровнях. Такие функциональные варианты гена влияют на соответствующие функции, такие как супрессия опухолей или онкогенез, активацию канцерогенов, баланс продукции воспалительных цитокинов и факторов защиты слизистой. Соответственно варианты гена могут влиять на восприимчивость к раку совместно с факторами окружающей среды [19].

Ген, кодирующий IL-1 β , локализован на хромосоме 2q13–21. Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм гена

IL1B в позиции –511, когда цитозин заменяется на тимин (С-Т). Показано, что гетерозиготные и особенно гомозиготные варианты гена IL1B с редким аллелем являются высокопродуктивными, т.е. у носителей таких генотипов вырабатывается в 4 или 2 раза больше этого цитокина в сравнении с лицами гомозиготными по дикому аллелю этого гена [8]. При наличии полиморфного варианта гена IL1B и соответственно повышенной продукции цитокина происходит еще большее ингибирование кислотной продукции с расширением колонизации *H. pylori* в другие отделы желудка с прогрессированием воспаления, а со временем развития атрофических изменений в слизистой желудка и гипохлоргидрии [8].

Данные по ассоциации полиморфизма гена IL1B с риском развития РЖ достаточно противоречивы и исследования, посвященные этой проблеме продолжаются. Еще в 2000 году El-Omar и соавт. [20] сообщили о наличии ассоциации между полиморфизмом гена IL1B и риском развития РЖ. Во многих популяционных и клинических исследованиях, проводимых как в Азии, так и в Европе, продемонстрированы ассоциации между полиморфизмом гена IL1B и восприимчивостью к инфекции *H. pylori*, выраженностью атрофического гастрита и развитием РЖ [20, 21, 22, 23, 24]. Однако есть исследования, в которых связь между РЖ и наличием полиморфизма IL1B-511 не обнаружена [25, 26].

Конечно, наличие одних полиморфизмов недостаточно для оценки риска развития РЖ и необходимо учитывать и другие факторы, такие как пол, возраст, диета, образ жизни, курение, влияние факторов окружающей среды, наследственность.

Цель настоящего исследования изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизма –511C/T (rs16944) гена IL1B у лиц с РЖ и в контрольной группе в проспективном исследовании «случай-контроль» (период наблюдения – 8 лет).

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование проведено в рамках многоцентровой программы НАПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe) – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование» в период 2003–2005 гг. с обследованием представительной выборки населения обоего пола (n=9360) в возрасте 45–69 лет из общей популяции в двух типичных районах г. Новосибирска. Обследование включало в себя профилактический осмотр с регистрацией социально-демографических данных, антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии), измерение артериального давления (АД), исследование биохимических показателей сыворотки крови, стандартный опросник по курению и употреблению алкоголя, опрос на наличие онкологических заболеваний в анамнезе. У каждого обследованного была взята кровь из локтевой вены натощак. Образцы сыворотки и ДНК, выделенной способом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови [27], хранились при –70°C.

На втором этапе в 2012 г. эта база данных была сопоставлена с данными популяционного регистра рака НИИ терапии СО РАМН, в который включаются данные обо всех случаях злокачественных новообразований, зарегистрированных впервые в текущем году на территории тех же двух административных районов. При перекрестном анализе двух баз данных были выявлены все новые случаи РЖ. В результате всего было зарегистрировано 60 случаев РЖ. Методом случайных чисел из базы данных когорты НАПЕЕ к каждому случаю РЖ в соотношении 1:2 был подобран соответствующий контроль, совпадающий по району жительства, полу и возрасту, и не попавший в «Регистр рака» (условно без какого-либо злокачественного новообразования). Из общего количества 180 человек (60 – РЖ, 120 – нет РЖ), доступных для анализа образцов сыворотки крови оказалось 156 (52 – основная группа, 104 – контрольная группа), мужчины составили 61,7 % и 60,3 % в этих группах, соответственно.

Измерение биомаркеров сыворотки с помощью тест системы «ГастроПанель»

Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикомов компании Biohit Plc (Helsinki, Finland) для иммуноферментного анализа (ПГИ, ПГП, гастрин-17 и антител класса IgG к *H.pylori*). Фундальную атрофию определяли как выраженную, если уровень ПГИ был ниже 30 мкг/л,

концентрация ПГП ниже 3 мкг/л также оценивалась как низкая. Учитывали также соотношение ПГИ/ПГП (критерий атрофии – < 3). Выраженную антральную атрофию предполагали при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л.

Тест на наличие IgG антител к *H.pylori* считали пограничным при их уровне 34–42 EIU и положительным – при уровне > 42 EIU.

Молекулярно-генетическое тестирование

Прогенотипированы 141 образец ДНК: 49 пациентов с РЖ и 92 образца из контрольной группы. Полиморфизм промоторного региона гена IL1B исследовался в позиции –511T/C (rs16944) по методике (ПЦР с ПДРФ), описанной D. Zhang и соавт. [28]. Участок промоторного региона гена IL1B амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров: 5-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3 – прямой праймер, 5-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °C 1 мин; 30 циклов при 95 °C 30 сек, 55 °C 30 сек, 72 °C 30 сек. Реакционная смесь

объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл totalной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 2 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции Aha87I (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием. Размер продукта в 304 п.н. соответствовал Т аллелю, 190 и 114 п.н. – С аллелю.

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с применением программы SPSS (версия 11.0). Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик (средние, стандартные отклонения). Достоверность различий для средних величин оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов и аллелей гена IL-1 β и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) с использованием критерия хи-квадрат. Отношение

шансов (OR) с доверительным интервалом (95 %CI) рассчитывали по таблице сопряженности. Для исключения влияния кофакторов проводили множественный логистический регрессионный анализ с включением в модель, как категориальных переменных, так и интервальных (количественных) показателей.

Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии СО РАМН, каждый пациент подписал бланк информированного согласия.

Результаты исследования

Гендерно-возрастная характеристика групп участников, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

	РЖ (n=52)	Контроль (n=104)	Всего
Мужчины n (%)	31 (32,3 %)	65 (67,7 %)	96
Женщины n (%)	21 (35,0 %)	39 (65,0 %)	60
Средний возраст (M $\pm$ sd)	60,2 $\pm$ 7,5	59,8 $\pm$ 7,4	

Таблица 1.
Гендерно-возрастная характеристика групп.

Характеристика группы с РЖ

В соответствии с результатами гистологического исследования аденокарцинома была диагностирована у 87,2 %, а в 12,8 % случаев выявлены другие гистологические типы: перстневидно-клеточный рак – 8,6 %; папиллярный рак – 2,1 %, и недифференцированный рак – 2,1 %. Клинические стадии

заболевания определены у 37 пациентов. В 59,5 % случаев рак желудка был диагностирован на поздних стадиях (III и IV). В 80,0 % случаев в группе с РЖ выявлены антитела IgG к *H.pylori*.

В контрольной группе частота *H.pylori* инфекции оказалась также высока и составила 90,0 %.

Полиморфизм гена IL1B

По полиморфизму гена IL1B в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=2,57$). Частота аллеля С составила 70,1 %, а аллеля Т составила 29,9 %.

В группе с РЖ генотип С/С выявлен у 16 человек (32,7 %), С/Т генотип в 51,0 % случаев (25 человек) и генотип Т/Т у 8 пациентов (16,3 %). Частота аллеля С составила 58,2 %, а аллеля Т 41,8 %. Распределение

Таблица 2.
Связь между 511C/T (rs16944) полиморфизмом гена IL1B и восприимчивостью к РЖ.

Варианты гена IL1B	РЖ (n=49) n (%)	Контроль (n=92) n (%)	OR (95 % CI)	p
C/C	16 (32,7)	42 (45,7)	0,58 (0,28–1,19)	0,135
C/T	25 (51,0)	45 (48,9)	1,1 (0,54–2,18)	0,812
T/T	8 (16,3)	5 (5,4)	3,4 (1,0–11,0)	0,033
C аллель	57 (58,2)	129 (70,1)	0,59 (0,36–0,99)	0,044
T аллель	41 (41,8)	55 (29,9)	1,69 (1,01–2,81)	

Таблица 3.
Средние показатели ПГИ при разных генотипах гена IL1B в группе РЖ и в контрольной группе.

Генотипы гена IL1B	Средние значения ПГИ (мкг/л) ± М		
	РЖ	Контроль	p
C/C	85,7 ± 66,6	87,7 ± 50,6	0,138
C/T	66,1 ± 67,7	101,8 ± 65,2	0,034
T/T	41,3 ± 31,8	131,0 ± 57,2	0,004

Таблица 4.
Средние показатели соотношения ПГИ/ПГII при разных генотипах гена IL1B в группе РЖ и в контрольной группе.

Генотипы гена IL1B	Средние значения соотношения ПГИ/ПГII ± М		
	РЖ	Контроль	p
C/C	3,9±2,9	6,4±3,5	0,022
C/T	3,5±2,4	6,6±2,8	0,0001
T/T	4,1 ±2,9	7,0±2,8	0,05

Таблица 5.
Вклад различных показателей в риск развития РЖ в многофакторном анализе.

Переменные	В коэффициент	OR	95 % CI	p
ПГИ	-0,033	0,967	0,95–0,98	0,0001
ПГИ/ ПГ II	-0,548	0,578	0,43–0,77	0,0001
Гастрин-17	-0,18	0,982	0,93–1,03	0,458
ат к <i>H.pylori</i>	0,000	1,0	0,98–1,01	0,955
T/T гена IL 1B	2,39	10,934	1,03–116,04	0,047
C/T гена IL-1β	0,013	1,013	0,29–3,54	0,983
возраст	-0,011	0,989	0,92–1,07	0,778
пол	0,140	1,151	0,32–4,19	0,832
наследственность	1,246	3,475	1,009–11,97	0,048
РД алкоголь	-0,012	0,988	0,97–1,00	0,105
ИМТ	-0,030	0,971	0,86–1,09	0,642
курение	-0,816	0,442	0,11–1,71	0,237
ОХС	0,142	1,152	0,76–1,74	0,498

генотипов гена IL-1β, аллельные частоты в группе с РЖ и в контрольной группе представлены в таблице 2.

Достоверные различия получены для гомозиготного варианта генотипа T/T, который в 3 раза чаще встречается в группе с РЖ (16,3 %), чем в контрольной группе (5,5 %) (p=0,035). У лиц с генотипом T/T риск развития РЖ повышен в 3 раза (OR=3,4; CI: 1,0–11,0, p=0,03). Носители редкого аллеля T имеют повышенный риск развития РЖ (OR=1,69; CI: 1,01–2,81, p=0,04), а аллель дикого типа C несет протективное действие в плане риска развития РЖ (OR=0,59; CI: 0,36–0,99, p=0,44).

Средний показатель уровня ПГИ статистически значимо ниже в группе «случай» как при генотипе C/T, так и при генотипе T/T (табл. 3).

Средние показатели ПГИ при варианте T/T гена IL1B в группе РЖ также достоверно меньше (9,3 ± 6,6 мкг/л), чем в контрольной группе (20,2 ± 9,5 мкг/л) (p=0,032). Средние показатели соотношения ПГИ/ПГII при генотипе C/T и T/T также оказались

статистически ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе (табл. 4).

Не выявлено статистических различий между средними показателями гастрин-17 при разных генотипах гена IL1B в группе РЖ и в контрольной группе.

Проведен многофакторный регрессионный анализ с включением в модель как непрерывных (количественных): ИМТ, возраст, все показатели «ГастроПанели» (ПГИ, ПГ II, гастрин-17, антитела к *H.pylori*), употребление алкоголя (разовая доза), уровень ОХС, так и категориальных переменных: генотипы гена IL1B, курение, наследственность по ракам, пол. Для каждой переменной был принят референсный показатель, по отношению к которому рассчитывался риск. Вклад различных показателей в риск развития РЖ в многофакторном анализе представлен в таблице 5.

Значимыми в модели оказались уровень ПГИ (OR=0,967; 95 % CI 0,95–0,98) и соотношения ПГИ/ПГII (OR = 0,578; 95 % CI 0,43–0,77). С увеличением

уровня ПГИ и соотношения ПГИ/ПГII на 1 риск заболеть РЖ уменьшается в 0,967 и в 0,578 раз, соответственно. Носители генотипа Т/Т гена IL1B имеют риск развития РЖ в 10 раз больше по сравнению с генотипом С/С (OR=10,9; 95 % CI

1,03–116,04). У лиц с отягощенной наследственностью по ракам любых локализаций риск заболеть РЖ в 3,5 раза выше в сравнении с теми, у кого нет семейного анамнеза по ракам (OR = 3,475; 95 % CI 1,009–11,97).

Обсуждение полученных результатов

Полиморфизм IL1B в позиции –511 С/Т неоднократно связывали с рядом патологических состояний, включая канцерогенез. Было выявлено, что –511 Т аллель играет роль в индукции предраковых изменений слизистой желудка, а *H. pylori* инфекция оказывает синергический эффект с полиморфизмом гена IL1B в плане развития РЖ [29]. В популяции Новосибирска выявлена высокая распространенность *H. pylori* инфекции (более 80,0 %) [30]. В настоящем исследовании в группе с РЖ у 80,0 % выявлены антитела класса IgG к *H. pylori*. Нужно отметить, что в контрольной группе частота *H. pylori* инфекции так же высока. Не выявлено и связи между наличием антител к *H. pylori* и РЖ в многофакторном анализе.

Первые исследования по изучению связи полиморфизма гена IL1B с гипохлоргидрией и атрофией слизистой желудка были проведены в 2000 году Е.М. El-Omar и соавт. [20]. Было показано, что у шотландцев, родственников больных РЖ и носителей полиморфных вариантов IL1B-511/-31, риск этих изменений значительно увеличивается [20]. Исследование «случай-контроль» у жителей Польши с включением 366 больных РЖ и 429 здоровых добровольцев выявило ассоциацию между РЖ и наличием полиморфизма IL1B-511/-31 [20]. Такая же связь была выявлена и на примере жителей американцев-европеоидов [31]. J.C. Machado и соавт. на примере португальской популяции в исследовании «случай-контроль», включавшем 152 случая РЖ и 220 контроля с неизвестным *H. pylori* статусом, продемонстрировали влияние IL1B полиморфизма на развитие интестинального РЖ [22].

В настоящем исследовании выявлено, что в сибирской популяции SNP (–511) промоторного региона гена IL1B отличается по частотам генотипов и аллелей между группами с РЖ и контрольной группой. Так, генотип Т/Т достоверно чаще встречался в группе «случай» (16,3 % против 5,4 % в группе «контроль», $p=0,035$), а риск развития РЖ у лиц с генотипом Т/Т повышен в 3 раза (OR=3,4; CI: 1,0–11,0, $p=0,03$). Было показано, что носители редкого аллеля Т имеют повышенный риск РЖ (OR=1,69; CI: 1,01–2,81, $p=0,04$), а аллель дикого типа С несет протективный эффект (OR=0,59; CI: 0,36–0,99, $p=0,44$). В исследовании, проведенном в Польше и Шотландии у лиц с генотипом IL1B-511 Т/Т было также отмечено 3-х кратное увеличение риска развития атрофии слизистой желудка и РЖ [32]. По данным ряда азиатских исследователей носительство IL1B-511 Т аллеля также свидетельствует о повышенном риске РЖ, особенно у пациентов с Т/Т генотипом

[33,34]. Оказалось, что в Китае у здоровых волонтеров из региона с высоким уровнем распространенности РЖ выше частота носителей IL1B-511 Т/Т генотипа по сравнению с регионом с низкой распространенностью РЖ [35].

IL-1 β является потенциальным ингибитором кислотной продукции и у носителей редкого Т аллеля гена IL1B-511 значительно возрастает риск гипохлоргидрии и развития атрофии слизистой желудка – основного предракового состояния [20]. Так, при снижении кислотной продукции идет параллельное снижение уровня пепсиногенов сыворотки крови. Поэтому определение уровня ПГИ и ПГII, а также их соотношения является методом неинвазивной диагностики АГ как основного предракового состояния. Основываясь на высоком уровне доказанности и согласованности, эксперты, в т.ч. Глобального Киотского консенсуса (2014) рекомендуют серологические тесты для определения индивидуального повышенного риска развития РЖ [36]. На примере этой же популяционной выборки нами ранее была продемонстрирована предсказательная роль низких показателей ПГИ и соотношения ПГ I/ПГII сыворотки крови в плане развития РЖ за 8-ми летний период наблюдения [37]. По результатам настоящего исследования средний уровень ПГИ при генотипе Т/Т оказался почти в 3 раза ниже в группе «случай», по сравнению с группой «контроль» ($41,3 \pm 31,8$ мкг/л против $131,0 \pm 57,2$ мкг/л, $p=0,004$), как и средний показатель соотношения ПГИ/ПГII ($4,1 \pm 2,9$ против $7,0 \pm 2,8$, $p=0,05$). При проведении многофакторного регрессионного анализа с включением в модель многих факторов, значимыми в модели оказались уровень ПГИ ($B=-0,033$; $p=0,0001$; OR=0,967; 95 % CI 0,95–0,98) и соотношения ПГИ/ПГII ($B=-0,548$; $p=0,0001$; OR = 0,578; 95 % CI 0,43–0,77). Носители генотипа Т/Т гена IL1B имеют риск развития РЖ в 10 раз больше по сравнению с генотипом С/С ($B=2,39$; $p=0,047$; OR=10,9; 95 % CI 1,03–116,04). Оказалась значимой и отягощенная наследственность по ракам любых локализаций ($B=1,246$; $p=0,048$; OR = 3,475; 95 % CI 1,009–11,97).

Таким образом, в независимых исследованиях в разных регионах мира подтверждается значимость роли полиморфизма гена IL1B в развитии РЖ. Полученные данные настоящего исследования позволяют предполагать, что полиморфизм 511C/T (rs16944) гена IL1B в Сибирской популяции также связан с формированием ракового фенотипа гастрита и может обсуждаться в рискметрии РЖ в комплексе с биомаркерами желудочной атрофии.

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D. and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5): E 359–86, 2015.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М., 2014. – 226 с.
3. Davidov M. I., Aksel E. M. Statistics of neoplasias in Russia and SNG at 2012. М., 2014. – 226p.
4. Openko TG, Reshetnikov OV, Kurilovich SA and Simonova GI. Gastric cancer in Novosibirsk at a turn of the millennium (trends of incidence and mortality, possibilities of prevention). *Vopr Onkol* 59: 708–713, 2013.
5. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihämäki T., Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*, 1985, vol. 35, pp.173–177.
6. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Nonendoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15: 885–891, 2003.
7. Syrjanen KJ, Sipponen P, Harkonen M, Peetsalu A and Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27: 102–104, 2015.
8. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, Doi Y, Shikata K, Yonemoto K, Shiota T, Matsumoto T and Iida M. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 163: 629–637, 2006.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008. 8: 4–11.
10. McColl K.E., El-Omar E., Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 687–703.
11. Schepp W., Dehne K., Herrmuth H. et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // *Am.J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1094–1105.
12. Saperas E., Yang H., Rivier C. et al. Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 1599–1606.
13. El-Omar E.M. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease // *Gut*. –2001. – Vol. 48. – P. 743–747.
14. Wolfe M.M., Nompleggi D. J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 102. – P. 2177–2178.
15. Bartchewsky W. Jr., Martini M. R., Masiero M., Squassoni A. C., Alvarez M. C., Ladeira M. S., Salvatore D., Trevisan M., Pedrazzoli J. Jr. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX- 2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44 (2): 153–161.
16. Bartchewsky W. Jr., Martini M. R., Masiero M., Squassoni A. C., Alvarez M. C., Ladeira M. S., Salvatore D., Trevisan M., Pedrazzoli J. Jr. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX- 2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44 (2): 153–161. 26.
17. Hitzler I., Sayi A., Kohler E., Engler D. B., Koch K. N., Hardt W. D., Muller A. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1β and IL-18. *J. Immunol.* 2012; 188 (8): 3594–3602.
18. Tu S., Bhagat G., Cui G., Takaishi S., Kurt-Jones E.A., Rickman B., Betz K. S., Penz-Oesterreicher M., Bjorkdahl O., Fox J. G., Wang T. C. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer cell*. 2008; 14 (5): 408–419.
19. Berezhnaya N.M. Rol' kletok sistemy immuniteta v mikrookruzhenii opukholi. II. Vzaimodeistvie kletok sistemy immuniteta s drugimi komponentami mikrookruzheniya. *Onkolog*. 2009; 11 (2): 86–93. 30.
20. Macri A., Versaci A., Loddo S., Scuderi G., Travaglini M., Trimarchi G., Teti D., Famulari C. Serum levels of interleukin-1 beta, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha as markers of gastric cancer. *Biomarkers*. 2006; 11 (2): 184–193.
21. Gonzalez CA, Sala N, Capella G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer* 2004; 100: 249–260.
22. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 polymorphisms
23. Jyh-Ming Liou et al. IL-1β-511 polymorphism is associated with increased host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in Chinese // *Helicobacter*. – 2007. –Vol. 12. – P. 142–149.
24. Machado J.C., Pharoah P., Sousa S. Interleukin-1β and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 4. – P. 823–829.
25. Rad R., Dossumbekova A., Neu B. et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1082–1089.
26. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F.J., El-Omar E. et al. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNFA genes in distal gastric cancer in Mexico // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 114. – P. 237–241.
27. Farin Kamangar et al. Polymorphisms in inflammation related genes and risk of gastric cancer (Finland) // *Cancer Causes Control*. – 2006. – Vol. 17. – P. 117–125.
28. Matsukura N., Yamada S., Kato S. et al. Genetic differences in interleukin-1β polymorphisms among four Asian populations: an analysis of the Asian paradox between *H. pylori* infection and gastric cancer incidence // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. – 2003. – Vol. 22. – P. 47–55.
29. Manniatis T, Fritsch EF, Sambrook J (1982). *Molecular cloning: A laboratory manual*. Cold spring harbor, New York.
30. Zhang D. et al. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2007. – N7. – P. 45.
31. He C, Tu H, Sun L. et al. *Helicobacter pylori*-related host gene polymorphisms associated with susceptibility of gastric carcinogenesis: a two-stage case-control study in Chinese. *Carcinogenesis*. 2013;34:1450–7.
32. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в Сибирских популяциях // *Бюлл. СО РАМН*. – 2010. – № 2. – С. 88–93.
33. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Krotov C. A., Krotova V. A. *Helicobacter Pylori*-infection in Siberian Populations. *Bull. SB RAMS*, 2010; 2:88–93
34. El-Omar E.M, Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young et al. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature*. 2001 Jul 5;412(6842):99.

35. El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D. et al. Proinflammatory genotypes of IL-1beta, TNF-alpha and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or oesophageal adenocarcinoma // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, N 5 (suppl. 1). – P. 86.
36. Yu J, Zeng Z, Wang S. et al. IL-1B-511 polymorphism is associated with increased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:557–64.
37. Chan A. O., Chu K. M., Huang C. et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and interleukin 1beta polymorphism predispose to CpG island methylation in gastric cancer. *Gut*. 2007;56:595–7.
38. Zeng Z. R., Hu P. J., Hu S. et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut*. 2003;52:1684–9.
39. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64 (9), pp.1353–1367.
40. Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y., Scherbakova L., Leja M., Paloheimo L., Syrjänen K., Voevoda M. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):247–53.