

## Abstract

<sup>1)</sup>Humenna K. Yu.,

<sup>2)</sup>Sydorchiuk L. P. \*,

<sup>2)</sup>Andriets O. A., <sup>2)</sup>Bodnariuk O. I.,

<sup>1)</sup>Maternity Hospital № 2,

8 Rovenska St., Chernivtsi,  
Ukraine, 58013;

<sup>2)</sup>Bukovinian State Medical  
University,

2Theatralna Ploshcha, Chernivtsi,  
Ukraine, 58000

## GENETIC MARKERS OF APPENDAGES INFLAMMATION IN THE PUBERTY AGE GIRLS

**Introduction.** Late diagnosis and treatment of acute appendages inflammation in the puberty age girls are key causes of menstrual irregularities, recurrent exacerbations and frequent appearance of complications, chronic pelvic pain, possible ectopic pregnancy in future or infertility, endocrine and immunological disorders. The complex causes of tubes and ovarian inflammation in teenagers involves both specific (infectious) and non-specific factors, including genetic. Genetically caused dysregulation of the inflammatory response at the place of damage may be the result of point mutations in genes of the interleukins (IL) family. Clinical interest shows the mutation at 511 position of the IL-1 $\beta$  gene promoter (located at chromosome locus 2q14 (q13-21).

Our aim was to analyze the association of 511C/T polymorphism of IL-1 $\beta$  gene (id.:rs16944) with salpingoophoritis in early (12–14 years) and late (15–18 years) adolescence.

**Materials and Methods.** 88 screened patients with salpingoophoritis: with specific (59.1 %) and with non-specific appendages inflammation (40.9 %); early puberty age (34.1 %; 12–14 years old), late puberty age (65.9 %, 15–18 years old), and 31 healthy persons with respective age participated in prospective study. Alleles of polymorphic locus were studied by polymerase chain reaction based method. Alleles' discrimination of IL-1 $\beta$  gene was performed by restriction endonuclease Aval ("Fermentas", Lithuania). Statistical processing was performed with Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., USA) software. The differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Among patients with nonspecific salpingoophoritis the T-allele frequency dominates the CC-genotype by 4.99 times. In adolescent girls 15–18 years old with salpingoophoritis prevail mutant T-allele of IL-1 $\beta$  gene (id.:rs16944) over the C-allele in the ratio of 72:44 ( $p = 0.041$ ); at the age of 12–14 years the ratio was 38:22 ( $p > 0.05$ ). Favorable CC-genotype met in every fifth teen with salpingoophoritis (20.5 %) and almost in every second (41.9 %) of the control group. The CT-genotype was recorded in almost every third girl (34.7 % in the study group, 38.7% – among healthy subjects). "Unfavourable" TT-genotype was present in almost half of the individuals of the study group (45.4 %) and only one in five healthy adolescents (19.4 %). Specific salpingoophoritis met by 2.22 times more often in CC-genotype carriers girls aged 15–18 years than in those of 12–14 years ( $\chi^2 = 5.88$ ,  $p = 0.049$ ). Nonspecific salpingoophoritis opposite occurred less frequently by 3.15 times in CC-genotype carriers aged 15–18 years than in adolescents with the same genotype of 12–14 years ( $\chi^2 = 7.22$ ,  $p = 0.031$ ).

The presence of T allele or TT genotype of IL-1 $\beta$  gene increases the predisposition risk for tub-ovarian inflammation, regardless of their specificity, in girls of pubertal age (especially 15–18 years old) by 1.54–2.58 times [OR = 2.34–4.17, OR 95 % CI = 1.07–12.6  $p \leq 0.032$ –0.002]. C-allele and CC genotype play a protective role and show the lowest probability of appendages inflammation, especially nonspecific salpingoophoritis [OR = 0.28–0.43,  $p \leq 0.022$ –0.001].

**Conclusion:** T-allele of IL-1 $\beta$  gene C-511T polymorphism associate with tub-ovarian inflammation in the puberty age girls.

**Key words:** salpingoophoritis, inflammation, adolescents, IL-1 $\beta$  gene 511C/T.

**Corresponding author:** \*lsydorchuk@ukr.net

## Резюме

<sup>1</sup>)Гуменна К. Ю.,  
<sup>2</sup>) Сидорчук Л.П. \*,  
Андрісць О. А., <sup>2</sup>) Боднарюк О. І.,  
<sup>1</sup>)Міська комунальна медична  
установа "Клінічний пологовий  
будинок № 2",  
вул. Ровенська, 8, Чернівці,  
Україна, 58013;  
<sup>2</sup>)Буковинський державний  
медичний університет,  
Театральна площа, 2, Чернівці,  
Україна, 58000

## ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИДАТКІВ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

Нашою метою було проаналізувати асоціацію 511C/T-поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$  (id.:rs16944) у структурі хворих на сальпінгоофорити дівчат раннього (12–14 років) та пізнього (15–18 років) підліткового віку.

Етап скринінгу пройшли 88 підлітків, хворих на гострі сальпінгоофорити: 59,1 % (52) – із специфічним сальпінгоофоритом, 40,9 % (36) – із неспецифічним запаленням придатків. Групу контролю становили 31 здорова дівчинка відповідного віку. Дослідження 511C/T-поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$  виконували методом ПЛР.

Сприятливий СС-генотип спостерігали у кожного п'ятого підлітка із сальпінгоофоритами (20,5 %) і у кожного другого (41,9 %) групи контролю. СТ-варіант реєстрували в кожній третій дівчинки (34,7 % у дослідній групі, 38,7 % у здорових). "Несприятливий" ТТ-генотип наявний майже у половини осіб дослідної групи (45,4 %) і тільки в кожного п'ятого здорового (19,4 %). Специфічні сальпінгоофорити у 2,22 раза частіше спостерігали у носіїв СС-генотипу віком 15–18 років, ніж у таких 12–14 років ( $\chi^2 = 5,88$ ,  $p = 0,049$ ). Неспецифічні сальпінгоофорити, навпаки, траплялися рідше у 3,15 раза у носіїв СС-генотипу у віці 15–18 років, ніж у підлітків із аналогічним генотипом 12–14 років ( $\chi^2 = 7,22$ ,  $p = 0,031$ ).

Т-алель і ТТ-генотип є чинниками ризику запалення придатків у дівчат 15–18 років [OR = 2,95–4,87, OR 95 % CI = 1,29–18,4,  $p \leq 0,013$ –0,006], вагоміше – неспецифічного сальпінгоофориту [OR = 4,80–7,20, OR 95 % CI = 1,63 – 31,7,  $p \leq 0,0012$ –0,006] і не впливають на появу зазначеного запалення у віці 12–14 років незалежно від його форми. С-алель зменшує шанси на появу сальпінгоофоритів, але тільки у віці 15–18 років [OR = 0,34,  $p = 0,003$ ], особливо неспецифічної форми запалення придатків [OR = 0,21,  $p = 0,0006$ ] із найнижчим ризиком у власників СС-генотипу [OR = 0,13,  $p = 0,011$ ].

**Ключові слова:** сальпінгоофорити, запалення, підлітки, ген ІЛ-1 $\beta$  511C/T.

## Резюме

<sup>1</sup>)Гуменная Е. Ю.,  
<sup>2</sup>) Сидорчук Л. П. \*,  
<sup>2</sup>) Андриец О. А.,  
Боднарюк О. И.,  
<sup>1</sup>)Городское коммунальное  
медицинское учреждение  
«Клинический родильный дом  
№ 2»  
ул. Ровенская, 8, Черновцы,  
Украина, 58013;  
<sup>2</sup>)Буковинский  
государственный  
медицинский университет  
Театральная площадь,  
2, Черновцы, Украина, 58000

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИДАТКОВ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Цель: проанализировать ассоциации 511C/T полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$  (id.:rs16944) в структуре больных сальпингоофоритов девушек раннего (12-14 лет) и позднего (15-18 лет) подросткового возраста.

Этап скрининга прошли 88 подростков больных острыми сальпингоофоритами: 59,1% (52) - со специфическим сальпингоофоритом, 40,9% (36) - с неспецифическим воспалением придатков. Группу контроля составили 31 здоровая девочка соответствующего возраста. Исследование 511C/T полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$  выполняли методом ПЦР.

Благоприятный СС-генотип встречали у каждого пятого подростка с сальпингоофоритом (20,5%) и у каждого второго

(41,9%) групи контролю. СТ-генотип – у кожній третій дівчинці (34,7% в опытній групі, 38,7% у здорових) . "Неблагоприятний" ТТ-генотип був майже у половини осіб опытній групі (45,4% ) і тільки у кожного п'ятого здорового підлітка (19,4%). Специфічні сальпінгофорити в 2,22 рази частіше зустрічали у носіїв СС-генотипу в віці 15-18 років, ніж в 12-14 років ( $\chi^2=5,88$ ,  $p=0,049$ ) . Неспецифічні сальпінгофорити навпаки зустрічалися рідше в 3,15 рази у володарниць СС-генотипу в віці 15-18 років, ніж у підлітків з аналогічним генотипом 12-14 років ( $\chi^2=7,22$ ,  $p=0,031$ ).

Т-алель і ТТ-генотип є факторами ризику запалення придатків у дівчат 15-18 років [OR=2,95-4,87, OR95% CI=1,29-18,4,  $p\leq 0,013-0,006$ ], в той же час - неспецифічного сальпінгофорита [OR=4,80-7,20, OR95% CI=1,63-31,7,  $p\leq 0,0012-0,006$ ] і не впливають на появу даного запалення в віці 12-14 років, незалежно від його форми. С-алель зменшує шанси на появу сальпінгофорита, але тільки в віці 15-18 років [OR=0,34,  $p=0,003$ ], особливо неспецифічної форми запалення [OR=0,21,  $p=0,0006$ ] з низьким ризиком у володарців СС-генотипу [OR=0,13,  $p=0,011$ ].

**Ключеві слова:** сальпінгофорити, запалення, підлітки, ген IL-1 $\beta$  511C/T.

Автор відповідальний за листування: \*lsydorchuk@ukr.net

## Вступ

Запальні захворювання тазових органів у дівчат-підлітків є однією з важливих проблем акушерства-гінекології. Серед них сальпінгофорити посідають одне із перших місць. Несвоєчасна діагностика та лікування гострого запалення придатків у дівчаток пубертатного віку є ключовими причинами порушення менструального циклу, частих рецидивуючих загострень і появи ускладнень, хронічного больового синдрому, можливої позаматкової вагітності у майбутньому чи безпліддя, ендокринних та імунологічних змін. Комплекс причин появи запалення придатків у підлітковому віці включає як специфічні (інфекційні), так і неспецифічні чинники, у т.ч. генетичні.

Окремі генетичні поліморфізми модифікують вплив чинників навколишнього середовища на організм (куріння, стреси, якість і стиль харчування, радіаційний фон, забруднення атмосфери, води тощо), які потенційно відіграють важливу роль у зміні генної експресії та відповідно успадкуванні ризиків [1–6]. Саме тому вивчення генетики запалення придатків у дівчат пубертатного віку набуває важливого медичного значення сьогодні.

Генетично зумовлена дисрегуляція запальної відповіді у вогнищі ураження може

бути наслідком точкових мутацій генів родини інтерлейкінів (IL) [7; 8].

Активність продукції IL-1 закодована двома окремими генами: інтерлейкін-1-альфа (IL-1 $\alpha$ ) і інтерлейкін-1 бета (IL-1 $\beta$ ), розміщених у локусі хромосоми 2q14 (q13-21), у кластері якого також міститься ген антагоніста рецептора IL-1 (IL-1Ra) [9; 10]. Функція останнього полягає в антагонізмі рецептора IL-1 і блокаді біологічних ефектів IL-1 $\alpha$  і IL-1 $\beta$  відповідно. У такий спосіб гени цитокінів регулюють характер імунної відповіді та активність запальних реакцій організму у відповідь на ендогенні та екзогенні чинники. Найбільш вивчені біалельні поліморфізми IL-1 $\beta$  у позиціях -511, -31 та +3954, що є однонуклеотидними транзиціями [11].

Клінічний інтерес становить точкова мутація у 511-й позиції промотора гена IL-1 $\beta$ . Доведено, що поліморфні варіанти цього гена є високоактивними щодо продукції однойменного цитокіну. В осіб гомо- і гетерозиготних за мутантним алелем гена IL-1 $\beta$  продукується відповідно в 4 і 2 рази більше відповідного цитокіну, ніж у гомозигот за "диким" алелем цього гена [12], наявність Т-алеля асоціює з тяжчим перебігом ендометріозу [8], виразкової хвороби та ефективністю еридикаційної терапії [13], хронічним обструктивним захворюванням

легень [14], високим ризиком ниркової недостатності [15], хронізацією та гнійним перебігом синуситів у дітей [12] тощо.

Оскільки -511C/T-поліморфізм гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) відіграє важливу роль у роботі імунної системи і може бути однією з головних причин генетично зумовленої дисрегуляції запальної відповіді та можливої чутливості до антибактеріальної терапії, вважали за необхідне провести аналіз -511C/T-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) у структурі хворих на сальпінгофорити дівчат раннього (12–14 років) та пізнього (15–18 років) підліткового віку і встановити ймовірність його впливу на розвиток специфічного чи неспецифічного запалення придатків.

#### Матеріали та методи

У проспективному дослідженні взяло участь 95 хворих на гострі сальпінгофорити дівчат-підлітків 12–18 років, які проходили стаціонарне лікування в гінекологічному відділенні міського пологового будинку № 2 м. Чернівців у 2011–2013 роках. У батьків неповнолітніх отримано письмову згоду на участь дітей у клінічних дослідженнях. Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Відбір пацієнток, встановлення діагнозу та розподіл за групами здійснювали відповідно до критеріїв і класифікацій вітчизняного та міжнародних товариств акушерства і гінекології (International Societies of Obstetrics & Gynecology, European Society of Gynecology), а також діючих наказів МОЗ України [16–18].

Етап скринінгу пройшли 88 дівчат-підлітків, хворих на гострі сальпінгофорити. Серед пацієнток 59,1 % (52) – із специфічним сальпінгофоритом, 40,9 % (36) – із неспецифічним запаленням придатків; 34,1% (30) дівчат раннього підліткового віку – 12–14 років і 65,9 % (58) дівчат пізнього підліткового віку – 15–18 років. У переважній більшості обстежених (79,5 %) запалення придатків діагностували вперше: у дівчат 12–14 років – у 100 % випадків, у дівчат 15–18 років – у 69,0 % (40) випадків відповідно. Референтну групу становили здорові дівчата-підлітки (n = 31)

відповідного віку: 12–14 років – 32,3% (10) осіб, 15–18 років – 67,7 % (21) осіб відповідно (p > 0,05).

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: загальноклінічних, гінекологічних, лабораторних, інструментальних (УЗО органів малого таза).

Для дослідження -511 (C/T)-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  виділяли ДНК із лімфоцитів периферичної венозної крові пацієнток за допомогою набору реагентів "ДНК-сорб-В" (Росія). ПЛПР-реакцію проводили з використанням Таq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів (прямого 5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC -3' і зворотного 5'- GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3) [19]. Для ампліфікації використовували ПЛПР-суміш об'ємом 25 мкл, яка містила: 200 нг ізольованої ДНК, 65 ммоль Tris-HCl pH = 8,9, 0,05 % Tween20, 16 ммоль (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3,5 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0,8xSYBR Red, 0,2 ммоль кожного dNTPs, 0,3 мкмоль кожного праймера і 0,5 термостабільної Таq-полімерази ("Applied Biosystems", США). Ампліфікатор програмували відповідно до температурних режимів приєднання праймерів (відпалювання) до одностричкових ланцюгів ДНК: початкова денатурація ДНК при 95 °C – 2 хв; наступні 35 циклів складались із денатурації при 94 °C – 30 с, "відпалювання" праймерів при 55 °C – 30 с і ДНК – елонгація при 72 °C – 40 с; фінальний етап "нарощування" ДНК – при t=72 °C – 5 хв. Отриманий продукт ампліфікації (304 пари нуклеотидів (пн) від 562-ї до 756-ї пн промоторної ділянки гена IL-1 $\beta$ ) розщеплювали ендонуклеазою рестрикції Aval ("Fermentas®", Литва) у реакції гідролізу при температурі 37 °C упродовж 16 год (місце рестрикції – 5'...G↓GA (orT)CC...3'; 3'...CCT(orA)G↑G...5'). Продукти рестрикції ПЛПР розділяли в горизонтальному електрофорезі у 3 % агарозному гелі, концентрованому 4 мкл броміду етидію 45–60 хв. Отримані фрагменти рестрикції "мутантний" Т-алель (304 пн) та "дикий" С-алель (190 і 114 пн) візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас 100–1000 пн ("СибЭнзим", Росія).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Харді-Вайнберга. Вплив чинників на розвиток сальпінгофоритів оцінювали за величиною відносного ризику (RelR), відношення ризиків (RR) і відношення шансів (OR) із 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$  (df = 1), використовували модель логістичної регресії. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати

Розподіл генотипів С-511Т-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  засвідчив вірогідну перевагу сприятливого СС-генотипу у осіб контрольної групи у 2,04 раза ( $\chi^2 = 5,49$   $p = 0,019$ ), без суттєвих відмінностей у частоті спостереження проміжного генотипу ( $p > 0,05$ ) (таблиця 1). Мутантні ТТ-гомозиготи частіше реєстрували у осіб дослідної групи у 2,33 раза ( $\chi^2 = 6,59$   $p = 0,01$ ). Відносна частота аналізованих генотипів у осіб 12–14 і 15–18 років як у контрольній групі, так і у дослідній вірогідно не відрізнялась. Однак співвідношення С:Т-алелів у дівчат-підлітків, хворих на сальпінгофорити, 15–18 років переважало на користь мутантного Т-алеля 44:72 ( $\chi^2 = 6,39$ ,  $p = 0,041$ ), за невірогідної диспропорційності у пацієток 12–14 років – 22:38 ( $\chi^2 = 4,95$ ,  $p = 0,085$ ). При цьому ТТ-генотип у дівчат 12–14 років виявляли у 2,33 раза частіше, ніж СС-генотип ( $\chi^2 = 4,80$ ,  $p = 0,028$ ); аналогічно у підлітків 15–18 років: ТТ-генотип реєстрували у 2,16 раза частіше, ніж СС-варіант ( $\chi^2 = 7,67$ ,  $p = 0,006$ ) відповідно.

Таблиця 1

Розподіл генотипів С-511Т-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  у дівчат пубертатного віку

№	Генотипи гена IL-1 $\beta$	Групи дослідження, n (%)			$\chi^2$ p
		Пацієнти n = 88 %	Контроль n = 31 %	OR [95 % CI]	
1	СС-генотип, n = 31 (%)	18 (20,5)	13 (41,9)	0,36 [0,15–0,86]	$\chi^2 = 5,49$ $p = 0,019$
2	ТС-генотип, n = 42 (%)	30 (34,1)	12 (38,7)	0,82 [0,35–1,91]	$\chi^2 < 1,0$ $p > 0,05$
3	ТТ-генотип, n = 46 (%)	40 (45,4)	6 (19,5)	3,47 [1,30–9,30]	$\chi^2 = 6,59$ $p = 0,01$

У хворих підлітків розподіл частот генотипів за поліморфним С-511Т-варіантом гена IL-1 $\beta$  відповідає очікуваній рівновазі *Hardy-Weinberg* із невірогідною тенденцією до гетерозиготного дефіциту ( $F = 0,25–0,28$ ,  $p > 0,05$ ), що, однак, не вплинуло на нормальність популяційного розподілу у обстеженій популяції (таблиця 2).

Таблиця 2

Алельний стан та гетерозиготність С-511Т-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  у дівчат пубертатного віку

Група	Алелі n, %		P <sub>C</sub>	P <sub>T</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	$\chi^2$	P
	С	Т							
Дослідна група, n = 176	66 (37,5)	110 (62,5)	0,38	0,62	0,34	0,47	0,27	3,51	0,06
Контрольна група, n = 62	38 (61,3)	24 (38,7)	0,61	0,39	0,39	0,47	0,18	1,31	0,25
Усього, n = 238	104 (43,7)	134 (56,3)	0,44	0,56	0,35	0,49	0,28	3,75	0,053

Примітки:

1. P<sub>C</sub> – відносна частота С-алеля; P<sub>T</sub> – відносна частота Т-алеля.
2. H<sub>0</sub> – фактична гетерозиготність; H<sub>E</sub> – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу (відносне відхилення частот генотипів від панміксії).
3.  $\chi^2$  p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю.
4. n, % – кількість (відсоток) спостережень

Сприятливий СС-генотип спостерігали у кожного п'ятого підлітка із сальпінгофоритами (20,5 %) і майже у кожного другого (41,9 %) групи контролю. Проміжний гетерозиготний СТ-варіант реєстрували майже у кожній третій дівчинки (34,7 % у дослідній групі, 38,7 % у здорових). "Несприятливий" ТТ-генотип був наявним майже у половини осіб дослідної групи (45,4 %) і тільки у кожного п'ятого здорового підлітка (19,4 %).

Розподіл генотипів С-511Т-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  у межах кожної вікової групи з урахуванням специфічності запального процесу наведено у таблиці 3. Вірогідних відмінностей у дистрибуції алельних варіантів аналізованого гена IL-1 $\beta$  у віці дівчат 12–14 років не встановили. У пацієток 15–18 років за специфічного запалення теж суттєвих змін у розподілі не виявили, натомість за неспецифічного запального процесу вірогідно превалював мутантний Т-алель – 32-й (72,7 %) над 12-м (27,3 %) С-алелем ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p = 0,006$ ). Необхідно зауважити, що СС-генотип частіше траплявся у підлітків із неспецифічним сальпінгофоритом 12–14 років у 2,29 раза ( $\chi^2 = 5,94$ ,  $p = 0,048$ ), тоді як у дівчат 15–18 років



навпаки: гомозиготний С-варіант частіше спостерігали за наявності специфічного запалення у 3,06 рази ( $\chi^2 = 7,11$ ,  $p = 0,038$ ) (табл. 3).

Специфічні сальпінгофорити частіше зустрічали у дівчаток-носіїв СС-генотипу віком 15–18 років у 2,22 рази, ніж у таких 12–14 років ( $\chi^2 = 5,88$ ,  $p = 0,049$ ). Неспецифічні сальпінгофорити, навпаки, траплялися рідше у власниць даного генотипу віком 15–18 років у 3,15 рази, ніж у підлітків із аналогічним генотипом 12–14 років ( $\chi^2 = 7,22$ ,  $p = 0,031$ ).

Епідеміологічний аналіз ризику появи сальпінгофоритів усіх форм залежно від віку засвідчив (табл. 4), що Т-алель і ТТ-генотип є чинниками ризику запалення придатків у дівчат 15–18 років [OR = 2,95–4,87, OR 95 % CI = 1,29–18,4,  $p \leq 0,013$ –0,006], вагоміше – неспецифічного сальпінгофориту [OR = 4,80–7,20, OR 95 % CI = 1,63–31,7,  $p \leq 0,0012$ –0,006] і не впливають на появу даного запалення у віці 12–14 років незалежно від його форми. С-алель зменшує шанси на появу сальпінгофоритів, але тільки у віці 15–18 років [OR = 0,34,  $p = 0,003$ ], особливо неспецифічної форми запалення придатків [OR = 0,21,  $p = 0,0006$ ] із найнижчим ризиком у власників СС-генотипу [OR = 0,13,  $p = 0,011$ ].

#### Обговорення

Літературні повідомлення щодо особливостей розподілу генотипічних варіантів С-511Т-поліморфізму гена IL-1 $\beta$  у популяціях характеризуються неоднорідністю та суперечливістю даних. Проведений расовий, етнічний та популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення гомозиготної мутації (ТТ-генотипу) гена IL-1 $\beta$  серед обстежених нами осіб (19,5 % у контролі, 45,4 % – у хворих, 38,6 % – середній показник) відповідає такій у окремих популяціях європеїдної [9; 12; 20], монголоїдної [21; 22] та екваторіальної рас [23], будучи більшою, ніж у європеїдів Данії [24] та Росії (нанайці) [25] ( $p < 0,05$ ), засвідчуючи високу гетерогенність та неоднорідність популяцій за поліморфним локусом досліджуваного гена, особливо з урахуванням нозології запалення. Також отриманий факт може бути зумовлений не тільки етнічними особливостями розподілу варіантів генотипів, але й тим, що у промоторній зоні гена IL-1 $\beta$  у позиції 31 є ще одна ділянка частого С/Т

однонуклеотидного поліморфізму. А алельна взаємодія між -511-ю і -31-ю поліморфними ділянками може впливати на оцінку розподілу варіантів генотипів.

#### Висновки

У дівчат-підлітків, хворих на сальпінгофорити, 15–18 років переважає мутантний Т-алель гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) над С-алелем у співвідношенні 72:44 ( $p = 0,041$ ), за невірогідної диспропорційності у пацієток 12–14 років – 38:22 ( $p > 0,05$ ). Сприятливий СС-генотип спостерігали у кожного п'ятого підлітка із сальпінгофоритами (20,5 %) і майже у кожного другого (41,9 %) групи контролю. Проміжний гетерозиготний СТ-варіант реєстрували майже у кожній третій дівчинки (34,7 % у дослідній групі, 38,7 % у здорових). "Несприятливий" ТТ-генотип був наявним майже у половини осіб дослідної групи (45,4 %) і тільки в кожного п'ятого здорового підлітка (19,4 %). Специфічні сальпінгофорити у 2,22 рази частіше спостерігали у дівчаток-носіїв СС-генотипу віком 15–18 років, ніж у таких 12–14 років ( $\chi^2 = 5,88$ ,  $p = 0,049$ ). Неспецифічні сальпінгофорити, навпаки, траплялися рідше у 3,15 рази у власниць СС-генотипу у віці 15–18 років, ніж у підлітків із аналогічним генотипом 12–14 років ( $\chi^2 = 7,22$ ,  $p = 0,031$ ).

Т-алель і ТТ-генотип є чинниками ризику запалення придатків у дівчат 15–18 років [OR = 2,95–4,87, OR 95 % CI = 1,29–18,4,  $p \leq 0,013$ –0,006], вагоміше – неспецифічного сальпінгофориту [OR = 4,80–7,20, OR 95 % CI = 1,63–31,7,  $p \leq 0,0012$ –0,006] і не впливають на появу даного запалення у віці 12–14 років незалежно від його форми. С-алель зменшує шанси на появу сальпінгофоритів, але тільки у віці 15–18 років [OR = 0,34,  $p = 0,003$ ], особливо неспецифічної форми запалення придатків [OR = 0,21,  $p = 0,0006$ ] із найнижчим ризиком у власників СС-генотипу [OR = 0,13,  $p = 0,011$ ]. У перспективі планується провести дослідження асоціації змін гормонального дзеркала із С-511Т-поліморфізмом гена IL-1 $\beta$  у хворих на сальпінгофорити підлітків.

Таблиця 3

Дистрибуція генотипів С-511Т-поліморфізму гена ІЛ-1β у дівчат раннього і пізнього пубертатного віку, хворих на сальпінгофорити з урахуванням специфічності запалення

Хворі на сальпінгофорити		№	Генотипи гена ІЛ-1β, n, %			χ <sup>2</sup> р
			СС, n = 18	ТС, n = 30	ТТ, n = 40	
12–14 років, n = 30 %	специфічне запалення, n = 16 %	1	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50,0)	χ <sup>2</sup> = 5,25 p = 0,072 χ <sup>2</sup> < 1,0 p > 0,05 –
	неспецифічне запалення, n = 14 %	2	4 (28,6)	4 (28,6)	6 (42,9)	
	χ <sup>2</sup> р		χ <sup>2</sup> = 5,94 p = 0,048	χ <sup>2</sup> < 1,0 p > 0,05	χ <sup>2</sup> < 1,0 p > 0,05	
15–18 років, n = 58 %	специфічне запалення, n = 36 %	1	10 (27,8)	12 (33,3)	14 (38,9)	χ <sup>2</sup> = 1,0 p > 0,05 χ <sup>2</sup> = 10,4 p = 0,006 –
	неспецифічне запалення, n = 22 %	2	2 (9,09)	8 (36,4)	12 (54,5)	
	χ <sup>2</sup> р		χ <sup>2</sup> = 7,11 p = 0,038	χ <sup>2</sup> < 1,0 p > 0,05	χ <sup>2</sup> = 1,35 p = 0,24	

Таблиця 4

Генотипи С-511Т-поліморфізму гена ІЛ-1β як чинники ризику появи сальпінгофориту у дівчат

Групи		Потенційний чинник ризику					
		СС	ТС	ТТ	С-алель	Т-алель	
Сальпінгофорити 12–14 років	специфічні	RelR	0,31	1,25	1,67	0,57	1,53
		RR	0,47	1,13	1,36	0,67	1,49
		OR	0,21	1,40	2,33	0,37	2,69
		95 % CI RR	0,15–1,53	0,62–2,09	0,75–2,47	0,41–1,11	0,90–2,46
		95 % CI OR	0,03–1,50	0,26–7,58	0,44–12,4	0,12–1,18	0,85–8,54
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	неспецифічні	RelR	0,71	0,95	1,43	0,78	1,27
		RR	0,80	0,97	1,25	0,82	1,23
		OR	0,60	0,93	1,75	0,61	1,63
		95 % CI RR	0,36–1,76	0,46–2,07	0,64–2,42	0,50–1,33	0,75–2,0
95 % CI OR		0,11–3,34	0,16–5,54	0,31–9,75	0,19–1,95	0,51–5,18	
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Сальпінгофорити 15–18 років	специфічні	RelR	0,65	0,78	2,72	0,69	1,56
		RR	0,77	0,86	1,50	0,75	1,34
		OR	0,51	0,67	3,82	0,44	2,25
		95 % CI RR	0,48–1,24	0,55–1,33	1,05–2,14	0,56–0,99	1,01–1,78
		95 % CI OR	0,16–1,59	0,22–2,02	0,95–15,4	0,20–0,97	1,03–4,93
	p	> 0,05	> 0,05	0,05	0,041	0,056	
	неспецифічні	RelR	0,21	0,85	3,82	0,42	2,04
		RR	0,29	0,87	2,24	0,45	2,21
		OR	0,13	0,76	7,20	0,21	4,80
		95 % CI RR	0,08–1,05	0,47–1,62	1,28–3,91	0,27–0,75	1,33–3,68
95 % CI OR		0,02–0,72	0,22–2,59	1,63–31,7	0,08–0,52	1,92–12,0	
p	0,011	> 0,05	0,006	0,0006	0,0012		

RelR – relative risk; RR – Risk Ratio; OR – Odds Ratio; 95 % CI RR,OR – (confidence interval of RR, OR).



### References (список літератури)

1. Sidorchuk RI. Laser polarimetry of conjunctive biotissue. *Proc. SPIE 4705, Saratov Fall Meeting 2001: Coherent Optics of Ordered and Random Media II*. Russia: Saratov, 2002. doi:10.1117/12.469011
2. Dzida G, Sobstyl J, Puzniak A, Prystupa A, Mosiewicz J. Impact of the smoking status on the particular genetic polymorphisms associations with cardiovascular diseases. *J Pre-Clin Clin Res* 2012;6(1):31–34.
3. Sydorчук LP, Gaborets IY, Sydorчук AR, Ursulyak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI, Biryuk IG, Kostenko VV. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy. *The New Armenian Medical Journal*. 2013;7(2):44–54.
4. Ataman AV, Polonikov AV, Garbusova VYu, Ataman YuA, Matlaj OI. Analysis of the association of the G-7A polymorphism of the matrix Gla protein gene with ischemic atherothrombotic stroke in humans with its different risk factors. *Cytology and Genetics*. 2013;47(5):287–293.
5. Sydorчук LP, Gaborec IY, Sydorчук AR, Bukach OP, Sokolenko AA, Ursuliak JV, Ivaschuk SI, Antoniuk MV, Yarynych JM. Value of angiotensin-converting enzyme and monoxide nitrogen in pathogenesis of myocardium remodeling depending on genes' polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in patients with arterial hypertension. *Intern J of Collabor Research on Int Med & Public Health*. 2013;5(3):168–178.
6. Sydorчук LP, Amosova KM. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension. *The New Armenian Medical Journal*. 2011;5(2):35–43.
7. Korthagen NM, van Moorsel CH, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC. IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics*. 2012;64(5):371–377.
8. Agarkova TA, Kublinskiy KS, Menshikova NS. [Cytokine gene polymorphism in infertility associated with endometriosis]. *Fundamental Research*. 2012;8:265–271. (in Russian)
9. Sainz J, Perez E, Gomez-Lopera S, Jurado M. IL1 gene cluster polymorphisms and its haplotypes may predict the risk to develop invasive pulmonary aspergillosis and modulate C-reactive protein level. *J Clin Immunol*. 2008;28:473–485.
10. Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, Jeggo P, Sim RB. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1a and IL-1b loci. *Genomics*. 1992;13:654–657.
11. Martinez-Carrillo DN, Garza-Gonzalez E, Betancourt-Linares R, Monico-Manzano T, Antunez-Rivera C, Roman-Roman A, Flores-Alfaro E, Illades-Aguilar B, Fernandez-Tilapa G. Association of IL1B -511C/-31T haplotype and Helicobacter pylori vacA genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:126–132.
12. Levitska SA, Sydorчук LP., Kostenko VV. [C-511T polymorphism of interleukin 1β gene in patients with chronic inflammation of the sinuses]. *Buk Med Herald*. 2011;3(59):51–54. (in Ukrainian)
13. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(11):1725–1732.
14. Mei JJ, Liang Y, Shen N, He B. Association between interleukin-1B polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *National Med J of China*. 2013;93(12):910–915.
15. Wetmore JB, Hung AM, Lovett DH, Sen S, Quershy O, Johansen KL. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms predict risk of ESRD. *Kidney Int*. 2005;68(1):278–284.
16. Order № 582 dated 15.12.2003 [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecology care]. Ministry of Health care of Ukraine, 2003. Retrieved from: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=3078> (in Ukrainian).
17. Order №364 dated 28.05.2009 [Clinical protocol for internal genitalia inflammations treatment in girls]. Ministry of Health care of Ukraine, 2003. Retrieved from <http://medstandart.net/byspec/22> (in Ukrainian).
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Pelvic Inflammatory Disease. Treatment*





- Guidelines*. 2010. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm>
19. National Center for Biotechnology Information. *Entrez Gene. Sequence analysis 2014*. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
20. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404:398–402.
21. Hirankarn N, Kimkong I, Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2006;12(5):776–9.
22. Zhang Z, Liu L-J, Zhang C, Yu Y-P. Association between Interleukin-1 gene single nucleotide polymorphisms and ischemic stroke classified by TOAST criteria in the Han Population of Northern China. *BioMed Research International*. 2013. Article ID 961039. Retrieved from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/961039/>
23. Walley AJ, Aucan C, Kwiatkowski D, Hill AV. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and susceptibility to clinical malaria in a Gambian case-control study. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(2):132–8.
24. Tarnow L, Pociot F, Hansen PM, Rossing P, Nielsen FS, Hansen BV, Parving HH. Polymorphisms in the interleukin-1 gene cluster do not contribute to the genetic susceptibility of diabetic nephropathy in Caucasian patients with IDDM. *Diabetes*. 1997;46:1075–1076.
25. Kornikov GV. [Pharmacogenetical features of eradication therapy in patients with duodenal ulcer]. Moscow, 2008, 22 p. (In Russian).

**(received 25.02.2014, published online 15.03.2014)**

**(отримано 25.02.2014, опубліковано 15.03.2014)**