

УДК 615.38+616.1

DOI: 10.17816/pmj39147-65

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.В. Лошкова^{1*}, Ю.Б. Пономаренко², Е.И. Кондратьева¹, В.В. Лебедев², Е.И. Клещенко^{2,3}

¹Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства
здравоохранения Московской области, г. Москва,

²Детская краевая клиническая больница, г. Краснодар,

³Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

GENETIC REGULATION OF CYTOKINE INFLAMMATION IN ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

E.V. Loshkova^{1*}, Yu.B. Ponomarenko², E.I. Kondratieva¹, V.V. Lebedev², E.I. Kleschenko^{2,3}

¹Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow,

²Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar,

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Цель. Провести анализ взаимосвязей полиморфных вариантов генов – модификаторов иммунного ответа (*IL1-β*+/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) с развитием онкогематологических заболеваний и продукций про- и противовоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-1Ra*, *TNF-α*, *INF-γ*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-18*).

Материалы и методы. Обследовано 100 детей (57 (57 %) мальчиков и 43 (43 %) девочки), *Me* возраста 7,50 (2,5–12,60) г. со злокачественными заболеваниями крови. Определено содержание цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-18*, *IL-1Ra* и *IL-10*) методом ИФА, генотипирование генетических вариантов генов цитокинов *IL1-β*+/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A методом ПЦР и ПДРФ анализа.

Результаты. При летальном исходе (14 % случаев) уровень *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-18* *INF-γ* и *IL-10* оказались достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами. Нарушение функции почек, выявленное

© Лошкова Е.В., Пономаренко Ю.Б., Кондратьева Е.И., Лебедев В.В., Клещенко Е.И., 2022

тел. +7 923 408 19 05

e-mail: loshkova@rambler.ru

[Лошкова Е.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Пономаренко Ю.Б. – врач-педиатр, ORCID: 0000-0002-9326-4085; Кондратьева Е.И. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; Лебедев В.В. – заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией; Клещенко Е.И. – главный врач, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0322-4715].

© Loshkova E.V., Ponomarenko Yu.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I., 2022

tel. +7 923 408 19 05

e-mail: loshkova@rambler.ru

[Loshkova E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of Department of Congenital and Metabolic Diseases, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Ponomarenko Yu.B. – pediatrician, ORCID: 0000-0002-9326-4085; Kondratieva E.I. – MD, PhD, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis; Lebedev V.V. – Head of Unit of Oncology and Hematology with Chemotherapy; Kleschenko E.I. – Chief Physician, Head of Department of Pediatrics with Course of Neonatology, ORCID: 0000-0003-0322-4715].

у 13 % детей, сопровождалось увеличением IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF- γ по сравнению с пациентами без нефропатии и контрольной группой ($p < 0,05$). Переломы при онкогематологических заболеваниях отмечены у 18 детей, имевших высокую концентрацию IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF- γ ($p < 0,05$). На фоне ОГЗ носительство генотипа A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* наблюдалось в 13 раз чаще, носительство аллеля A2 в 2,16 раза чаще. Носители генотипа A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* имели повышение риска нефропатии в 20,89 раза, носители аллеля A2 – в 3,05 раза. Дети с онкогематологическими заболеваниями, осложненными бактериальной инфекцией, в 10,77 раза чаще имели генотип A2A2 и в 2,45 раза – аллель A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN*.

Выводы. Носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR имели достоверно более высокую продукцию провоспалительного IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 и IL-1Ra. Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели достоверно более высокие значения IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF- α .

Ключевые слова. Цитокины, воспаление, дети, онкогематологические заболевания, лейкоз.

Objective. To analyze the correlations of the polymorphous variants of the genes – the modifiers of immune response (*IL1*- β /*3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) with the development of oncohematological diseases (OHD) and the production of pro-and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18).

Materials and methods. The examination included 100 children (57 (57 %) boys и 43 (43 %) girls, with the mean age 7.50 (2.5–12.60 years) suffering from malignant blood diseases. The cytokine content (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и IL-10) was determined using IFA, the genetic typing of the genetic variants of the genes of cytokines *IL1*- β /*3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A – PCR and RFLP methods.

Results. In case of lethal outcome, 14% of cases, the TNF- α IL-6, IL-8, IL-18 INF- γ and IL-10 levels were reliably higher, compared with the survived patients. Renal function disorder detected among 13% of children was accompanied by an increase in IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra and INF- γ compared to the patients without nephropathy and the control group ($p < 0.05$). Eighteen OHD children with high concentration of IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 and INF- γ had fractures ($p < 0.05$). Against the background of OHD, the carriage of the genotype A2A2 of the polymorphic variant VNTR *IL1RN* gene was observed 13 times more often, the carriage of the allele A2 – 2.16 times more often. The carriers of the genotype A2A2 of the genetic variant VNTR *IL1RN* gene had an increased risk of nephropathy by 20.89 times, the carriers of the allele A2 – 3.05 times more often. Children with OHD complicated by bacterial infection by 10.77 times more often had the genotype A2A2 and by 2.45 times more often – the allele A2 of the genetic variant VNTR *IL1RN* gene.

Conclusions. The carriers of the minor genotype A2A2 of the gene *IL1RN**VNTR had a reliably higher production of the antiinflammatory IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 и IL-1Ra. The carriers of the genotype GA of the gene *TNFA**G-308A had a significantly higher values of IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF- α .

Keywords. Cytokines, inflammation, oncohematological disease, leucosis.

ВВЕДЕНИЕ

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) являются наиболее распространенными онкологическими заболеваниями среди детей и подростков, на них приходится основная смертность от рака в детском возрасте [1–3]. Различные факторы, в том числе экзогенные (например инфекция) или эндогенные воздействия (например воспаление, окислительный стресс) и генетический фон,

способствуют возникновению заболевания, наиболее частый среди ОГЗ – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается примерно у 1:2000 детей в возрасте до 15 лет [3–6]. После успешной эволюции химиотерапии и клинических испытаний, охватывающих последние пять десятилетий, текущий уровень излечимости Т-клеточного ОЛЛ составляет около 90 % в развитых странах, поэтому становится актуальным обсуждать краткосрочные последствия, в частности, инфекцион-

ные осложнения и отдаленные последствия ОГЗ, такие как нарушение функции почек и эндокринные дисфункции [7–11]. Эндокринные расстройства широко распространены среди выживших после рака, недавние данные показывают, что у 40–50 % выживших развивается хотя бы одна эндокринопатия один раз в жизни [4]. Эндокринная дисфункция встречается у детей с ОЛЛ во время и после терапии и может возникнуть в долгосрочной перспективе; такие эндокринные осложнения включают нарушение роста, гипергликемию, дисфункцию щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность, дисфункцию половых желёз, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и деминерализацию костей [5]. Растущая кость уязвима для лейкомического процесса и химиотерапевтических препаратов. ОЛЛ является классическим злокачественным новообразованием для поражения скелета [6], таких как боль, переломы, снижение минеральной плотности костной ткани (СМПК). Хроническое нарушение функции почек и костной ткани могут присутствовать не только во время диагностики ОЛЛ, но и как отдаленные последствия после терапии [7]. Остеопороз, возникающий при ОЛЛ, вызывается множеством факторов, включая лейкомическую инфильтрацию костей, снижение прочности костей из-за неподвижности, плохой рост, вызванный дефицитом питания, и использование различных остеотоксичных препаратов [7–10]. Цитокины являются ключевыми медиаторами на тканевом уровне, которые принимают участие в механизмах реализации противoinфекционного ответа, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования соединительной ткани, резорбцию костной ткани [9–14]. Во всем мире актуальны и продолжаются исследования по изучению генетической регуляции продукции цитокинов и особенностей цитокинового воспаления на фоне ОГЗ и их

краткосрочных (инфекционные осложнения, сепсис, острое повреждение почек) и отдаленных последствий (остеопороз, хроническая болезнь почек).

Цель исследования – провести анализ взаимосвязей полиморфных вариантов генов – модификаторов иммунного ответа (*IL1-β/+3953*, *IL1RN*VNTR*, *TNFA*G-308A*) с развитием онкогематологических заболеваний и продукцией про- и противовоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-1Ra*, *TNF-α*, *INF-γ*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-18*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное неконтролируемое, диагностическое кросс-секционное исследование. Пациенты соответствовали критериям включения: дети с верифицированными диагнозами: Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ), В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), Т-клеточная неходжскинская лимфома (Т-НХЛ), В-клеточная неходжскинская лимфома (В-НХЛ), апластическая анемия (АА), лимфома Ходжкина (ЛХ), гистиоцитоз (Г), лимфогранулематоз (ЛГ); наличие добровольного информированного согласия; и критериям исключения: отсутствие других онкологических заболеваний; отсутствие добровольного информированного согласия. Обследовано 100 детей (57 (57 %) мальчиков и 43 (43 %) девочки, *Me* возраста 7,50 (2,5–12,60) г., *Me* возраста мальчиков 7,70 (2,9–13,40) г., *Me* возраста девочек – 7,10 (1,9–11,80) г.) со злокачественными заболеваниями крови, находящихся на лечении в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ ДККБ Министерства здравоохранения Краснодарского края. Структура диагнозов, с которыми наблюдались пациенты, представлена на рис. 1.

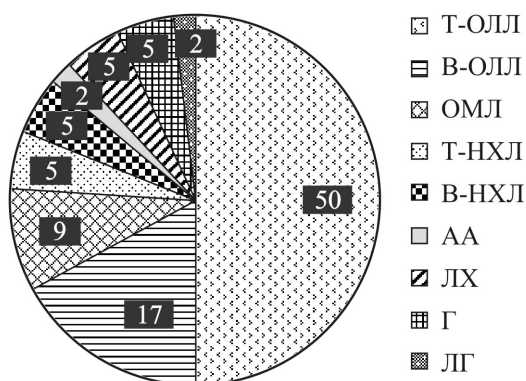


Рис. 1. Структура диагнозов пациентов с онкогематологическими заболеваниями, %

Пациенты получали следующие протоколы лечения: ALL-MB (2008); AML (2007); ВНХЛ 2010 mab, EURO – LB 02; SAA 94-Pilotstudie; LCH – 2005; OEPA, COPDAC, BEACOPE ЛГМ – 2007.

Определение уровня цитокинов и генотипирование проведено всем пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Для характеристики системной воспалительной реакции были выбраны следующие цитокины: интерлейкин-1 (IL-1 β), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-18 (IL-18), интерферон- γ (INF- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментный метод согласно рекомендациям производителей реактивов (фирма ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) с минимальным порогом чув-

ствительности 20 пг/мл. Концентрации цитокинов в пробах рассчитывали по калибровочным кривым и выражали в пг/мл. Диапазон уровня цитокинов в сыворотке крови у условно здоровых доноров по данным производителя: IL-1 β 0–11 пг/мл, IL-1Ra 50–1000 пг/мл, IL-4 0–13 пг/мл, IL-10 0–31 пг/мл, TNF- α 0–6 пг/мл, INF- γ 0–10 пг/мл.

Генетические исследования. Выделение ДНК проводили методом фенольной экстракции с помощью коммерческого набора «Вектор ДНК экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Изучение полиморфных вариантов генов (IL1- β /+3953, IL1RN*VNTR, TNFA*G-308A) осуществляли с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Фрагменты ДНК визуализируются в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе Biorad (США). Для проведения ПЦР использовали структуры праймеров и условия генотипирования, описанные в литературе. Характеристика исследованных полиморфных маркеров представлена в табл. 1.

В качестве популяционного контроля использовали группу из 243 человек, принадлежащих к славянскому населению (база данных ДНК Научно-исследовательского института медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)) и не имеющих по данным анамнеза полиэтиологического воспалительного процесса, признаков сердечно-

Таблица 1

Гены и полиморфные варианты, выбранные для исследования

Ген	Хромосомный локус / OMIM	rs	Полиморфизм	Локализация в гене
IL1RN [15]	2q14.2 / 147679	нет	VNTR	Интрон 2
IL1B [16]	2q14 / 147720	1143634	(+3953)A1/A2	Экзон 5
TNFA*G-308A [17]	6p21.3 / 191160	1800629	G(-308)A	Промотор

сосудистых нарушений, сахарного диабета, а также других аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил $44,3 \pm 0,7$ г. Контрольная группа для оценки уровня цитокинов включала 212 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Исследования проведены Е.В. Лошковой на базе НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский НИМЦ».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. В качестве мер для описания исходной выборки использовались критерии среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального

распределения) проводилась с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: $Q1$ (25 %) и $Q3$ (75 %). В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U -критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U -test). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты имели классические клинические проявления ОГЗ (рис. 2). Лихорадка, анемия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия наблюдались у всех детей, геморрагический синдром – у 70 % пациентов, боль в костях – у 60 %, проявления – у 35 %, желудочно-кишечное кровотечение – у 25 %, нарушение

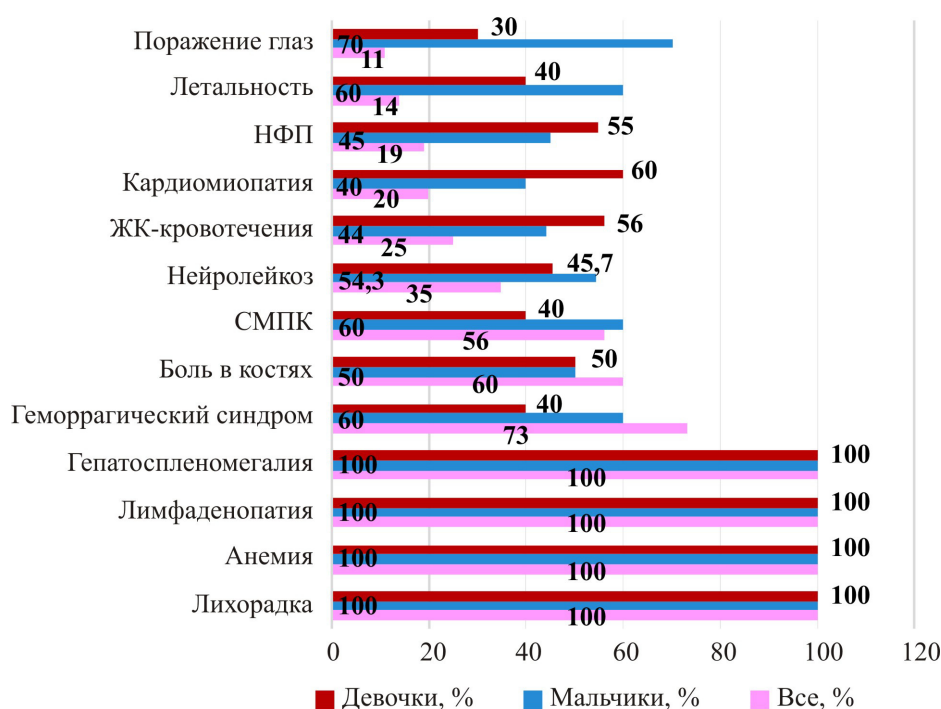


Рис. 2. Клиническая характеристика детей с онкогематологическими заболеваниями: значения для мальчиков представлены у основания диаграммы, значения для девочек – сверху диаграммы, значения для общей группы – в центре диаграммы; НФП – нарушение функции почек; СМПК – снижение минеральной плотности кости

функции почек (НФП) – у 19 %, переломы костей – у 18 %, поражение глаз – у 11 детей, летальный исход отмечен в 14 случаях.

В соответствии с дизайном исследования проведено изучение цитокинового статуса и генетического ассоциативного анализа на примере общей группы детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ), отдельных фенотипов заболеваний и клинических проявлений и осложнений.

Показано, что все дети, наблюдавшиеся с онкогематологическими заболеваниями, имеют достоверно более высокую выработку как провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, так и противовоспалительных цитокинов – IL-1Ra и IL-10 ($p < 0,05$). Большинство пациентов наблюдались с Т-ОЛЛ, группа «другие фенотипы» включала В-ОЛЛ, ОМЛ, Т-НХЛ, В-НХЛ, апластическую анемию, ЛХ, гистиоцитоз, лимфогранулематоз. Сравнение показателей цитокинов между формами заболевания показало, что на фоне Т-ОЛЛ концентрация IL-18 и INF- γ была достоверно выше ($p < 0,05$).

Проанализирована концентрация цитокинов в зависимости от исхода заболеваний. Летальный исход у пациентов во всех случаях наступил в результате развития сепсиса: вызванного *Klebsiella pneumoniae* – в 8 случаях и в 6 – *Ps. aeruginosa*. Было показано, что при летальном исходе, который был отмечен в 14 % ($n = 14$), уровень «классических» провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных цитокинов (INF- γ и IL-10) оказался достоверно выше по сравнению с соответствующими данными выживших пациентов ($p < 0,05$).

Нарушение функции почек выявлено у 19 (19 %) пациентов в виде острого почечного повреждения в составе полиорганной недостаточности на фоне нейтропенической лихорадки. Среди обследованных с нефропатией наиболее высокими оказались значения IL-1 β ,

IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF- γ по сравнению с пациентами без нефропатии и контрольной группой ($p < 0,05$). Переломы при ОГЗ имели 18 детей, компрессионный перелом позвоночника был диагностирован у 5 пациентов, переломы костей предплечья и кисти – у 11, а переломы большеберцовой кости – у 2. Установлена достоверно более высокая концентрация IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF- γ ($p < 0,05$) у пациентов с переломами. Других значимых отличий не получено.

Результат ассоциативного поиска между генетическими вариантами генов модификаторов иммунного ответа и онкогематологическими заболеваниями и их осложнениями. На фоне ОГЗ частота генотипа A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* наблюдалось в 13 раз чаще ($OR = 13,21$ (95 % CI: 3,29–53,08; $\chi^2 = 17,77$; $p = 0,001$)), а аллеля A2 в 2,16 раза чаще ($OR = 2,16$ (95 % CI: 1,20–3,90; $\chi^2 = 6,940$; $p = 0,008$)) по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Сравнение группы пациентов с НФП на фоне ОГЗ и контрольной группой показало наличие высокой ассоциации генотипа A2A2 ($OR = 20,89$ (95 % CI: 2,70–196,5; $\chi^2 = 13,020$; $p = 0,001$)) и аллеля A2 ($OR = 3,05$ (95 % CI: 1,15–8,02; $\chi^2 = 5,280$; $p = 0,021$)) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* с нарушением функции почек. Дети с ОГЗ, осложненными бактериальной инфекцией (БИ), в 10,77 раза чаще имели генотип A2A2 и в 2,45 раза – аллель A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* (см. табл. 2).

Характеристика продукции цитокинов в зависимости от генетических вариантов генов модификаторов иммунного ответа у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Уровень цитокинов не зависел от генотипов гена *IL1- β /+3953* среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями (табл. 3). Носители

Таблица 2

**Результаты анализа генетических вариантов «случай – контроль»
при онкогематологических заболеваниях и их осложнениях**

Генетические варианты	Заболевание/состояние	Частота аллелей и генотипов	Генотип/аллель	OR, χ^2 , p
<i>IL1B</i> *+3953A1/A2	ОГЗ/контроль	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 2 %	A1A1 vs A2A2	2,16 (0,34–13,55), $\chi^2 = 1,06$, $p = 0,590$
		Генотип A2A2 (контроль) – 8 %		
		Аллель A2 (ОГЗ) – 21 % Аллель A2 (контроль) – 24 %	A1 vs A2	1,21 (0,66–2,21), $\chi^2 = 1,79$, $p = 0,180$
<i>IL1RN</i> *VNTR	ОГЗ/контроль	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 25 %	A1A1 vs A2A2	13,21 (3,29–53,08), $\chi^2 = 21,84$, $p = 0,001$
		Генотип A2A2 (контроль) – 3 %		
		Аллель A2 (ОГЗ) – 33 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	2,16 (1,20–3,90), $\chi^2 = 6,94$, $p = 0,008$
<i>TNFA</i> *G-308A	ОГЗ/контроль	Генотип AA+GA (ОГЗ) – 7 %	AA+GA vs GG	1,75 (0,71–4,94), $\chi^2 = 1,37$, $p = 0,164$
		Генотип AA+GA (контроль) – 24 %		
		Аллель A (ОГЗ) – 7 % Аллель A (контроль) – 15 %	A vs G	2,18 (0,90–5,41), $\chi^2 = 2,90$, $p = 0,088$
<i>IL1B</i> *+3953A1/A2	НФП/контроль	Аллель A2 (НФП) – 24 %	A1 vs A2	0,82 (0,28–2,28), $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,854$
		Аллель A2 (контроль) – 24 %		
<i>IL1RN</i> *VNTR	НФП/контроль	Генотип A2A2 (НФП) – 30 %	A1A1 vs A2A2	20,89 (2,70–186,5), $\chi^2 = 18,13$, $p = 0,001$
		Генотип A2A2 (контроль) – 3 %		
		Аллель A2 (ОГЗ+НФП) – 43 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	3,05 (1,15–8,02), $\chi^2 = 5,28$, $p = 0,021$
<i>TNFA</i> *G-308A	НФП/контроль	Аллель A (НФП) – 7 %	A vs G	0,23 (0,01–1,73), $\chi^2 = 1,45$, $p = 0,228$
		Аллель A (контроль) – 6 %		
<i>IL1RN</i> *VNTR	БИ/контроль	Генотип A2A2 (БИ) – 25 %	A1A1 vs A2A2	10,77 (3,13–37,05), $\chi^2 = 9,22$, $p = 0,001$
		Генотип A2A2 (контроль) – 3 %		
		Аллель A2 (БИ) – 35 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	2,45 (1,27–4,72), $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,041$

Примечание: НФП – нарушение функции почек, БИ – бактериальная инфекция. При анализе БИ значимого OR для полиморфизмов *IL1B**+3953A1/A2 и *TNFA**G-308A не получено, данные не приводятся.

минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR имели достоверно более высокую продукцию провоспалительного IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 и противовоспалительного IL-1Ra ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели достоверно более высокие значения IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, TNF- α (см. табл. 3).

Доказательства вовлеченности семейства IL-1 в процесс канцерогенеза, вызванный воспалением, накапливаются уже давно, IL-1 α и IL-1 β действуют через рецептор IL-1 (IL-1R), инициируя и усиливая местное воспаление [18–20]. IL-18 является членом семейства

IL-1, и роль его в патогенезе онкогематологических заболеваний показана в экспериментальных и клинических исследованиях, более того, предполагается, что уровень IL-18 может иметь прогностическое значение при Т-ОЛЛ и нефропатии [20–22]. В проведенном нами исследовании была выявлена гиперпродукция цитокинов семейства IL-1 (IL-1 β , IL-18), а также других «классических» провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) и показано, что высокое содержание IL-18 характерно для Т-ОЛЛ. Кроме того, в нашей работе отмечена более высокая выработка таких противовоспалительных цитокинов, как

Таблица 3

Характеристика цитокинового статуса пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от генотипов, *Me* (Q1–Q3)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, <i>n</i> = 212	Все, <i>n</i> = 100	A1A1, <i>n</i> = 58	A1A2, <i>n</i> = 41	A2A2, <i>n</i> = 1	A1A1, <i>n</i> = 58	A1A2, <i>n</i> = 17	A2A2, <i>n</i> = 24	GG, <i>n</i> = 82	GA, <i>n</i> = 18
			генотипы <i>IL1-β/+3953</i>			генотипы <i>IL1RN*VNTR</i>			генотипы <i>TNFA*G-308A</i>	
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IL-1β	695 (1,24–15,92) ₂₃₄₅ > 0,05 ₂₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀	224,0 (149,1–314,9) ₁₂ > 0,05	220,80 (110,50–320,10)	160,20 (70,20–350,10)	260,50 (260,50–260,50)	210,30 (100,10–250,10)	190,50 (90,60–200,10)	270,20 (170,20–314,9)	207,60 (120,30–260,80)	250,20 (180,30–314,90)
IL-1Ra	90,50 (30,25–108,45) ₁₂₃₄₅ > 0,05 ₂₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀ > 0,05	68,18 (25,25–168,8) ₁₂ > 0,05	70,50 (25,20–150,50)	63,20 (18,30–168,80)	74,50 (74,50–74,50)	69,30 (23,40–160,30)	67,20 (18,30–150,40)	80,40 (56,50–168,85)	65,20 (26,40–160,50)	69,30 (24,30–180,90)
IL-2	8,5 (3,80–11,40) ₁₂ > 0,05	6,35 (3,15–14,78)	5,16 (2,65–12,43)	6,38 (3,50–14,78)	6,80 (6,80–6,80)	4,68 (2,20–12,38)	6,38 (4,90–9,60)	6,80 (2,50–14,78)	6,90 (3,30–14,80)	6,20 (3,10–14,55)
IL-4	5,55 (0,11–10,17) ₃₄₅ > 0,05 ₆₇₈ > 0,05 ₁₉₋₁₀ > 0,05	19,0 (11,0–33,0) ₁₂ > 0,05	17,50 (9,80–35,50)	23,30 (12,50–28,40)	24,10 (24,10–24,10)	16,40 (10,30–33,10)	20,30 (9,30–35,20)	23,70 (14,60–32,60)	14,20 (8,50–35,10)	20,30 (12,50–30,80)
IL-6	5,4 (2,80–9,60) ₁₂ > 0,05 ₂₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀ < 0,05	27,80 (12,40–39,20)	26,45 (11,35–41,80)	29,18 (13,18–39,20)	28,80 (28,80–28,80)	22,45 (11,35–30,80)	27,65 (14,35–39,20)	32,80 (27,30–41,50)	20,18 (7,90–26,30)	33,40 (19,80–42,17)
IL-8	165,26 (80,50–190,30) ₁₂ < 0,05 ₂₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀ < 0,05	260,70 (150,40–310,30)	245,80 (136,10–310,30)	266,80 (150,40–330,70)	270,18 (270,18–270,18)	210,80 (104,30–260,30)	200,40 (125,10–220,30)	290,45 (180,72–350,50)	200,50 (100,80–250,30)	290,30 (190,30–330,06)
IL-10	6,50 (0,50–12,41) ₁₂ > 0,05	69,16 (0,09–109,2) ₁₂ < 0,05	64,60 (0,40–100,20)	51,50 (1,60–90,30) ₄₅ > 0,05	59,80 (59,80–59,80)	65,40 (0,40–100,20)	55,50 (1,80–99,20)	69,80 (1,44–101,30)	60,10 (0,04–90,10)	75,50 (1,50–120,10)
IL-18	25,50 (17,80–45,70) ₁₂ < 0,05 ₂₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀ < 0,05	200,70 (60,40–290,30)	190,30 (55,10–290,30)	220,70 (70,80–310,40)	204,45 (204,45–204,45)	190,30 (57,90–270,60)	160,40 (60,35–250,40)	250,70 (190,30–330,40)	150,80 (45,90–230,10)	220,40 (100,65–290,30)
INF-γ	34,80 (10,25–52,46) ₁₂ > 0,05 ₆₇₈ < 0,05 ₁₉₋₁₀ > 0,05	44,29 (12,61–112,7)	45,30 (10,44–112,70)	36,70 (12,40–55,80)	48,50 (48,50–48,50)	42,60 (12,40–94,50)	46,40 (10,50–107,40)	44,20 (14,80–122,35)	36,30 (8,20–90,80)	50,10 (14,20–120,10)
TNF-α	35,38 (12,19–50,85) ₁₂ > 0,05 ₉₋₁₀ > 0,05	28,0 (16,0–42,0) ₁₂₃₄₅ > 0,05 ₂₆₇₈ > 0,05	25,40 (15,20–40,30)	37,60 (9,10–50,80)	32,60 (32,60–32,60)	22,60 (14,60–44,30)	35,20 (12,30–52,60)	32,60 (18,10–42,20)	25,10 (10,30–33,10)	37,20 (18,30–42,00)

Примечание: *p* – достоверность при сравнении между группами. Носителей генотипа AA гена *TNFA*G-308A* не было, данные не приводятся.

IL-1Ra и IL-10, на фоне ОГЗ, а также INF-γ – на фоне Т-ОЛЛ.

Ранее были опубликованы работы, обосновывающие связь повышенной кон-

центрации рецептора IL-2, с которым связывается IL-2 для реализации своих дальнейших эффектов, с В-клеточным хроническим лимфолейкозом [23]. Известно, что IL-2 ин-

гибирует апоптоз и способствует увеличению пролиферации опухолевых клеток [23–25]. В нашем исследовании не было выявлено изменения продукции IL-2 при изучаемых ОГЗ и их осложнениях.

IL-4 является проопухолевым цитокином и реализует свои механизмы прогрессии опухолевого роста различными путями, в том числе ингибированием апоптоза [26], стимуляцией STAT (signal transducer and activator of transcription) – сигнальных белков и активаторов транскрипции [27], влиянием на микроРНК (miRNA) [28], повреждением iNKT (Invariant natural killer T (iNKT)) подгруппы NK-клеток [29]. В нашем исследовании не было показано достоверных изменений секреции данного цитокина на фоне ОГЗ, их вариантов и осложнений.

IL-6 также выступает в патогенезе ОГЗ как проопухолевый цитокин, стимулируя STAT3 [30], транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-κB) [30], влияя на постинфекционный ответ [31–34]. В исследовании L. Fayad et al. [35] была показана связь гиперпродукции IL-6 с негативными исходами заболевания, в нашем исследовании также выявлено, что гиперпродукция данного цитокина была характерна для детей с Т-ОЛЛ, а также пациентов с летальным исходом и такими осложнениями ОГЗ, как переломы и нефропатия.

IL-8 является классическим проопухолевым цитокином, усиливая экспрессию BCL-2 (B-cell lymphoma 2 apoptosis regulator, регулятор апоптоза В-клеточной лимфомы) [36] и стимулируя процессы ангиогенеза [37–39]. Для обследованных нами пациентов была характерна гиперпродукция IL-6 как в общей группе детей с ОГЗ, так и при развитии у них негативных событий во время заболеваний.

IL-10 в патогенезе опухолевого процесса может быть как проонкогенным цитокином,

усиливая опухолевую пролиферацию [40], так и проявлять противоположный эффект, активируя NK-клетки [41]. В нашем исследовании концентрация IL-10 была повышена среди всех пациентов на фоне ОГЗ, в то же время было показано, что носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1-β*/+3953 с нарушением функции почек и бактериальной инфекцией имели низкую продукцию противовоспалительного IL-10.

Ожидаемо, что неблагоприятные исходы ОГЗ будут ассоциироваться с высокой продукцией провоспалительных цитокинов, результаты ряда исследований подтверждают это [19, 20, 35, 40, 41]. В нашем исследовании летальный исход у всех пациентов наступил в результате граммотрицательного сепсиса и характеризовался гиперпродукцией TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18, INF-γ и низкой продукцией IL-10.

Признаки и симптомы нефротоксичности могут появиться во время химиотерапии (например, острое повреждение почек в ходе синдрома лизиса опухоли или нефротоксичность после приема препаратов или лучевой терапии) [42, 43] или могут развиваться спустя годы после прекращения лечения. В таких случаях нарушение функции почек носит хронический характер, и его частота может увеличиваться со временем. Опубликованные данные показывают, что от 25 до 95 % детей, получающих химиотерапию, могут иметь нефропатию [44]. Некоторые препараты, такие как ифосфамид, карбоплатин и цисплатин, чрезвычайно токсичны для почек [42–44]. Более того, рядом исследователей именно IL-18 рассматривается как маркер нефротоксичности [45–47] и наряду с бета-2-микроглобулином используется для выявления пациентов с острым повреждением почек [48]. Однако исследований, оценивающих значение IL-18 в качестве маркера гломерулярных/канальцевых нарушений на фоне и после химиотерапии, еще не много.

Интерлейкин-18 используется для оценки функции почек после трансплантаций при метаболических заболеваниях или заболеваниях сердца [45–52].

Увеличение концентрации IL-18 в моче сопровождается выраженными классическими лабораторными признаками почечной недостаточности, описана ассоциация IL-18 с показателем смертности у детей, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [46], в нашем исследовании также отмечена гиперпродукция IL-18 среди пациентов с летальным исходом.

Эдельштейн и соавт. отмечают, что IL-18 также может служить в качестве прогностического маркера почечной недостаточности [46, 49, 50]. Работа M. Zubowska et al. [22] показала увеличение IL-18 на фоне нефропатии у детей на фоне противоопухолевого лечения, в нашей работе дети, имевшие нефропатию, также отличались гиперпродукцией IL-18 и других провоспалительных цитокинов. Таким образом, на сегодняшний день исследовательский фокус направлен на выделение групп риска по реализации нефропатии на фоне ОГЗ, и гиперпродукция IL-18 должна учитываться при их формировании.

Нарушение минерализации костной ткани и сниженное костеобразование имеют место у большинства детей с ОЛЛ до начала лечения [9]. Цитокины, высвобождаемые лейкоэмическими клетками, вызывают резорбцию кости, опосредованную остеокластами, что вызывает боль в костях и остеопению, а уровни маркеров метаболизма костной ткани снижаются еще до лечения [10]. Это указывает на то, что сам лейкоэмический процесс является фактором риска снижения костеобразования. Юкста-метафизарные прозрачные тяжи и остеолитические поражения на обзорной рентгенографии присутствуют в 70 % случаев при постановке диагноза и возникают как часть лейкоэмического процесса [11]. Опухоль-

ассоциированные цитокины активируют рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа- β , что приводит к активации остеокластов, запуску остеолитических поражений и разрушению эндохондронов [12].

Боль в костях является распространенным симптомом ОЛЛ у детей и встречается более чем в 40 % случаев, являясь одним из наиболее распространенных признаков недостаточной минерализации костей. В нашем исследовании боль в костях отмечали 70 % детей. Боль в костях в основном возникает из-за неконтролируемой активности остеокластов, вызывающей изменение регуляции симпатических нервных волокон и высвобождение нейропептидов [13,14]. Периастиальная реакция (< 19 %), низкая костная масса (< 40 %) и переломы (< 10 %) являются последовательными результатами из-за инфильтрации лейкозных клеток в костную ткань [9]. В нашей работе переломы имели 19 % детей с ОГЗ, и у них установлена достоверно более высокая концентрация провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$) (см. рис. 3). Таким образом, влияние биологически активных молекул (увеличение провоспалительных, снижение противовоспалительных цитокинов), обусловленных особенностями лимфопролиферативного воспаления на фоне цитостатической терапии негативно сказывается на минеральной плотности костной ткани. Вследствие этого развивается локальное воспаление и повреждение костной ткани, в котором преобладают процессы резорбции.

В настоящем исследовании дети с онкогематологическими заболеваниями имели выраженную провоспалительную направленность цитокинового синтеза, влияющую на прогрессирование процесса, увеличение риска острого почечного повреждения, инфекционных осложнений и смертности.

Анализ цитокинового статуса в зависимости от генотипов генов, ответственных за

их продукцию, показал, что носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1-β*+/+3953 имеют достоверно более высокую продукцию основных провоспалительных IL-1β, IL-18 и TNF-α, а также высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra, носители генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR также характеризуются активной выработкой IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8 и IL-1Ra. Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели более высокое содержание IL-1β, IL-18 и TNF-α.

В недавно опубликованном исследовании иранских авторов было показано, что носители генотипа A1A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* имеют ниже риск развития лимфомы Ходжкина ($p \leq 0,001$, $OR = 0,24$, 95 % $CI = 0,12-0,50$) [53]. T. Wang et al. [54] по результатам своей работы, включившей 384 пациента с раком пищевода, сообщают о том, что rs3181052 ассоциировался со сниженным риском рака пищевода у носителей A1A1 ($OR = 0,70$, 95 % CI 0,52–0,93; $p = 0,040$). T. Jin et al. [55] из Китая, обследовав 530 женщин с раком молочной железы (РМЖ), показали, что минорный аллель «G» rs315919, rs3181052 и rs452204 был связан со сниженным риском РМЖ в доминантной модели ($p < 0,05$), тогда как аллели «Т» и «С» rs928940 и rs4252019 были связаны со сниженным риском РМЖ как в кодоминантной, так и в доминантной моделях ($p < 0,05$); предполагается, что эти SNP могут играть защитную роль против риска РМЖ. Метаанализ, выполненный в 2014 г., показал, что полиморфизмы IL-1RN и IL-1β-511C/T могут способствовать генетической предрасположенности к раку шейки матки, в частности, носители (A2A2 vs A1A1 имеют в 2,64 раза выше риск рака шейки матки (OR , 2,64; 95 % CI , 1,29–5,40)) [56]. В проведенном исследовании носители минорного генотипа A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* в 13 раз чаще имели ОГЗ.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с онкогематологическими заболеваниями характерна гиперпродукция IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и IL-10.

2. Бактериальная инфекция на фоне онкогематологических заболеваний сопровождается повышением уровня TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18 INF-γ и IL-10, пациенты с нарушением функции почек имеют высокие значения IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF-γ, а при снижении минеральной плотности кости с переломами выявлена высокая концентрация IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF-γ.

3. Наличие минорных генотипов полиморфизмов *IL1-β*+/+3953, *IL1RN**VNTR ассоциировано с увеличением риска развития онкогематологических заболеваний и их осложнений (нефропатия, бактериальная инфекция).

4. Установлены особенности цитокинового профиля в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов (*IL1-β*+/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A). Пациенты с минорным генотипом A2A2 гена *IL1-β*+/+3953 имели достоверно более высокую продукцию IL-1β, IL-18 и TNF-α и IL-1Ra, носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR - IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8 и IL-1Ra. При генотипе GA полиморфизма гена *TNFA**G-308A зарегистрирован высокий уровень IL-1β, IL-18 и TNF-α.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lee J.W, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Korean J Pediatr 2017; 60 (5): 129–137.
2. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381 (9881): 1943–1955.
3. Demidowicz E., Pogorzala M., Łęcka M., Żółnowska H., Marjańska A., Kubicka M.,

Kuryto-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kottan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res* 2019; 39 (9): 5203–5207.

4. Sklar C.A., Antal Z., Chermaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (8): 2761–2784.

5. Howard S.C., Pui C.H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002; 16 (4): 225–243.

6. Mostoufi-Moab S., Ward L.M. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019; 91 (2): 137–151.

7. Kızılocak H., Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol* 2019; 36 (1): 1–11.

8. Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A., Munns C.F., APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54 (3): 223–233.

9. Mostoufi-Moab S., Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (3): 300–312.

10. Warner J.T., Evans W.D., Webb D.K., Bell W., Gregory J.W. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1999; 45 (4 Pt 1): 544–551.

11. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 (1): 1–9.

12. Shimo T., Sasaki A. Mechanism of cancer-induced bone destruction: an association of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in the bone metastasis. *Japanese Dental Science Review* 2011; 47: 13–22.

13. Mattia C., Coluzzi F., Celidonio L., Velucci R. Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13 (2): 97–100.

14. Angsubhakorn N., Suwamasankha A. Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2018; Aug 11.

15. Patel R., Lim D.S., Reddy D., Nagueb S.F., Lutucuta S., Sole M.J., Zoghbi W.A., Quiñones M.A., Roberts R., Marian A.J. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32 (12): 2369–2377.

16. Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A., Solari R., Hughes H.N., Steinkasserer A., Duff G.W. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993; 91: 403–404.

17. Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M., Hirsch C.S., Pasvol G., Snounou G., Davidson R.N., Toossi Z. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL1- β on tuberculosis. *J Exp Med* 1999; 189 (12): 1863–1873.

18. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29 (2): 317–329.

19. Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C.A., Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21 (8): 481–499.

20. Uzan B., Poglio S., Gerby B., Wu C.L., Gross J., Armstrong F., Calvo J., Cabu X., Deswarte C., Dumont F., Passaro D., Besnard-Guérin C., Leblanc T., Baruchel A., Landman-Parker J., Ballerini P., Baud V., Ghysdael J.,

Baleydier F., Porteu F., Pflumio F. Interleukin-18 produced by bone marrow-derived stromal cells supports T-cell acute leukaemia progression. *EMBO Mol Med* 2014; 6 (6): 821–834.

21. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (3): 649.

22. Zubowska M., Wyka K., Fendler W., Młynarski W., Zalewska-Szewczyk B. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers* 2013; 35 (6): 811–818.

23. Musolino C., Di Cesare E., Alonci A., Allegra A., Orlando A., Grosso P., Squadrito G. Serum levels of CD8 antigen and soluble interleukin 2 receptors in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1991; 85: 57–61.

24. Huang R.W., Tsuda H., Takatsuki K. Interleukin-2 prevents programmed cell death in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Int J Hematol* 1993; 58: 83–92.

25. Allegra A., Musolino C., Tonacci A., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S. Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 524.

26. Steele A.J., Prentice A.G., Cwynarski K., Hoffbrand A.V., Hart S.M., Lowdell M.W., Samuel E.R., Wickremasinghe R.G. The JAK3-selective inhibitor PF-956980 reverses the resistance to cytotoxic agents induced by interleukin-4 treatment of chronic lymphocytic leukemia cells: Potential for reversal of cytoprotection by the microenvironment. *Blood* 2010; 116: 4569–4577.

27. Panayiotidis P., Ganesbaguru K., Jabbar S.A.B., Hoffbrand A.V. Interleukin 4 inhibits apoptotic cell death and loss of bcl-2 protein in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol* 1993; 85: 39–45.

28. Frankfurt O.S., Byrnes J.J., Villa L. Protection from apoptotic cell death by inter-

leukin-4 is increased in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res* 1997; 21: 9–16.

29. Weinkove R., Brooks C.R., Carter J.M., Hermans I.F., Ronchese F. Functional invariant natural killer T-cell and CD1d axis in chronic lymphocytic leukemia: Implications for immunotherapy. *Haematologica* 2013; 98: 376–384.

30. Wang H.-Q., Jia L., Yu-Ting Li Y.-T., Farren T., Agrawal S.G., Feng-Ting Liu F.-T. Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* 2019; 234: 13994–14006.

31. Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., Scheller J., Rose-John S., Chertoutre H., Eckmann L., Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15 (2): 103–13.

32. Lesina M., Kurkowski M.U., Ludes K., Rose-John S., Treiber M., Klöppel G., Yoshimura A., Reindl W., Sipos B., Akira S., Schmid R.M., Algül H. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011; 19 (4): 456–469.

33. Rozovski U., Harris D.M., Li P., Liu Z., Jain P., Veletic I., Ferrajoli A., Burger J., Thompson P., Jain N., Wierda W., Keating M.J., Estrov Z. Activation of the B-cell receptor successively activates NF- κ B and STAT3 in chronic lymphocytic leukemia cells. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2076–2081.

34. Chang Q., Bournazou E., Sansone P., Berishaj M., Gao S.P., Daly L., Wels J., Theilen T., Granitto S., Zhang X., Cotari J., Alpaugh M.L., de Stanchina E., Manova K., Li M., Bonafe M., Ceccarelli C., Taffurelli M., Santini D., Altan-Bonnet G., Kaplan R., Norton L., Nishimoto N., Huszar D., Lyden D., Bromberg J. The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia* 2013; 15 (7): 848–862.

35. *Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M., O'Brien S., Lee B.N., Lerner S., Kurzrock R.* Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; 97 (1): 256–263.
36. *Di Celle P.F., Mariani S., Riera L., Stacchini A., Reato G., Foa R.* Interleukin-8 induces the accumulation of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells by prolonging survival in an autocrine fashion. *Blood* 1996; 87: 4382–4389.
37. *Brat D.J., Bellail A.C., van Meir E.G.* The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-Oncology* 2005; 7: 122–133.
38. *Podaza E., Sabbione F., Risnik D., Borge M., Almejún M.B., Colado A., Fernández-Grecco H., Cabrejo M., Bezares R.F., Trevani A., Gamberale R., Giordano M.* Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs). *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66 (1): 77–89.
39. *Levidou G., Sachanas S., Pangalis G.A., Kalpadakis C., Yiakoumis X., Moschogiannis M., Sepsa A., Lakiotaki E., Milionis V., Kyrtsionis M.C., Vassilikopoulos T.P., Tsirkinidis P., Kontopidou F., Kokoris S., Siakantaris M., Angelopoulou M., Pappadaki H., Kavantzias N., Panayiotidis P., Patouris E., Korkolopoulou P.* Immunohistochemical analysis of IL-6, IL-8/CXCR2 axis, Tyr p-STAT-3, and SOCS-3 in lymph nodes from patients with chronic lymphocytic leukemia: correlation between microvascular characteristics and prognostic significance. *Biomed Res Int* 2014; 25:1479.
40. *Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C.* Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 35–41.
41. *Laprevotte E., Voisin G., Ysebaert L., Klein C., Daugrois C., Laurent G., Fournie J.J., Quillet-Mary A.* Recombinant Human IL-15 Trans-Presentation by B Leukemic Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Induces Autologous NK Cell Proliferation Leading to Improved Anti-CD20 Immunotherapy. *J Immunol* 2013; 191: 3634–3640.
42. *Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., Borron M., Jayaprakash N., Shalabi A., O'Brien M., Eby M., Cole D.E., Murphy R.F., Fox E., Ivy P., Adamson P.C.* Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3979–3986.
43. *Darmon M., Guichard I., Vincent F., Schlemmer B., Azoulay E.* Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010; 51 (2): 221–227.
44. *Janeway K.A., Grier H.E.* Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol* 2010; 11 (7): 670–678.
45. *Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.J., Li H., Xuan H.J., Liang Y.Z., Shi W.* Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers* 2010; 15 (4): 332–339.
46. *Washburn K.K., Zappitelli M., Arikan A.A., Loftis L., Yalawarthy R., Parikh C.R., Edelstein C.L., Goldstein S.L.* Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2): 566–572.
47. *Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., Shintani A., Wickersham N., Bossert F., Peterson J.F., Parikh C.R., May A.K., Ware L.B.* Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1497–1505.
48. *Wu H., Craft M.L., Wang P., Wyburn K.R., Chen G., Ma J., Hambly B., Chadban S.J.* IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2331–2341.

49. Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 222–234.

50. Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41 (2): 213–226.

51. D'Amore C., Nuzzo S., Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020; 9 (3): 335–344.

52. Sterling M., Al-Ismailli Z., McMahon K.R., Piccioni M., Pizzi M., Mottes T., Lands L.C., Abish S., Fleming A.J., Bennett M.R., Palijan A., Devarajan P., Goldstein S.L., O'Brien M.M., Zappitelli M. Urine biomarkers of acute kidney injury in non-critically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10).

53. Sarani H., Molashahi B., Taberi M., Bahari G., Hashemi S.M., Hashemi M., Ghasvami S. Association between the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL1RN) Variable Number of Tandem Repeats (VNTR) Polymorphism and Lymphoma. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2021; 15 (2): 90–95.

54. Wang T., Feng Y., Zhao Z., Wang H., Zhang Y., Zhang Y., Liu H., Jin T., Liu Q. IL1RN Polymorphisms Are Associated with a Decreased Risk of Esophageal Cancer Susceptibility in a Chinese Population. *Chemotherapy* 2019; 64 (1): 28–35.

55. Jin T., Cao W., Zuo X., Li M., Yang Y., Liang T., Yang H., Zhao X., Yang D. IL-1RN gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *J Gene Med* 2017; 19 (12).

56. Wu S., Hu G., Chen J., Xie G. Interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (6): 984–990.

REFERENCES

1. Lee J.W., Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr* 2017; 60 (5): 129–137.

2. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381 (9881): 1943–1955.

3. Demidowicz E., Pogorzala M., Łęcka M., Żołowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kottan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res* 2019; 39 (9): 5203–5207.

4. Sklar C.A., Antal Z., Chermaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (8): 2761–2784.

5. Howard S.C., Pui C.H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002; 16 (4): 225–243.

6. Mostoufi-Moab S., Ward L.M. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019; 91 (2): 137–151.

7. Kızılcak H., Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol* 2019; 36 (1): 1–11.

8. Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A., Munns C.F., APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54 (3): 223–233.

9. Mostoufi-Moab S., Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (3): 300–312.

10. Warner J.T., Evans W.D., Webb D.K., Bell W., Gregory J.W. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1999; 45 (4 Pt 1): 544–551.

11. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 (1): 1-9.
12. Shimo T., Sasaki A. Mechanism of cancer-induced bone destruction: an association of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in the bone metastasis. *Japanese Dental Science Review* 2011; 47: 13-22.
13. Mattia C., Coluzzi F., Celidonio L., Velucci R. Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13 (2): 97-100.
14. Angsubhakorn N., Suvannasankha A. Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2018; Aug 11.
15. Patel R., Lim D.S., Reddy D. Nagueh S.F., Lutucuta S., Sole M.J., Zoghbi W.A., Quiñones M.A., Roberts R., Marian A.J. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32 (12): 2369-2377.
16. Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A. Solari R., Hughes H.N., Steinkasserer A., Duff G.W. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993; 91: 403-404.
17. Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M., Hirsch C.S., Pasvol G., Snounou G., Davidson R.N., Toossi Z. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL1- β on tuberculosis. *J Exp Med* 1999; 189 (12): 1863-1873.
18. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29 (2): 317-329.
19. Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C.A., Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21 (8): 481-499.
20. Uzan B., Poglio S., Gerby B., Wu C.L., Gross J., Armstrong F., Calvo J., Cabu X., Deswarte C., Dumont F., Passaro D., Besnard-Guérin C., Leblanc T., Baruchel A., Landman-Parker J., Ballerini P., Baud V., Ghysdael J., Baleydié F., Porteu F., Pflumio F. Interleukin-18 produced by bone marrow-derived stromal cells supports T-cell acute leukaemia progression. *EMBO Mol Med* 2014; 6 (6): 821-834.
21. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (3): 649.
22. Zubowska M., Wyka K., Fendler W., Młynarski W., Zalewska-Szewczyk B. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers* 2013; 35 (6): 811-818.
23. Musolino C., Di Cesare E., Alonci A., Allegra A., Orlando A., Grosso P., Squadrito G. Serum levels of CD8 antigen and soluble interleukin 2 receptors in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1991; 85: 57-61.
24. Huang R.W., Tsuda H., Takatsuki K. Interleukin-2 prevents programmed cell death in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Int J Hematol* 1993; 58: 83-92.
25. Allegra A., Musolino C., Tonacci A., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S. Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 524.
26. Steele A.J., Prentice A.G., Cwynarski K., Hoffbrand A.V., Hart S.M., Lowdell M.W., Samuel E.R., Wickremasinghe R.G. The JAK3-selective inhibitor PF-956980 reverses the resistance to cytotoxic agents induced by interleukin-4 treatment of chronic lymphocytic leukemia cells: Potential for reversal of cytoprotection by the microenvironment. *Blood* 2010; 116: 4569-4577.
27. Panayiotidis P., Ganesbaguru K., Jabbar S.A.B., Hoffbrand A.V. Interleukin 4 inhibits apoptotic cell death and loss of bcl-2 protein in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol* 1993; 85: 39-45.

28. Frankfurt O.S., Byrnes J.J., Villa L. Protection from apoptotic cell death by interleukin-4 is increased in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res* 1997; 21: 9-16.
29. Weinkove R., Brooks C.R., Carter J.M., Hermans I.F., Ronchese F. Functional invariant natural killer T-cell and CD1d axis in chronic lymphocytic leukemia: Implications for immunotherapy. *Haematologica* 2013; 98: 376-384.
30. Wang H.-Q., Jia L., Yu-Ting Li Y.-T., Farren T., Agrawal S.G., Feng-Ting Liu F.-T. Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* 2019; 234: 13994-14006.
31. Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., Scheller J., Rose-John S., Cheroutre H., Eckmann L., Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15 (2): 103-13.
32. Lesina M., Kurkowski M.U., Ludes K., Rose-John S., Treiber M., Klöppel G., Yoshimura A., Reindl W., Sipos B., Akira S., Schmid R.M., Algül H. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011; 19 (4): 456-469.
33. Rozovski U., Harris D.M., Li P., Liu Z., Jain P., Veletic I., Ferrajoli A., Burger J., Thompson P., Jain N., Wierda W., Keating M.J., Estrov Z. Activation of the B-cell receptor successively activates NF- κ B and STAT3 in chronic lymphocytic leukemia cells. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2076-2081.
34. Chang Q., Bournazou E., Sansone P., Berishaj M., Gao S.P., Daly L., Wels J., Theilen T., Granitto S., Zhang X., Cotari J., Alpaugh M.L., de Stanchina E., Manova K., Li M., Bonafe M., Ceccarelli C., Taffurelli M., Santini D., Altan-Bonnet G., Kaplan R., Norton L., Nishimoto N., Huszar D., Lyden D., Bromberg J. The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia* 2013; 15 (7): 848-862.
35. Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M., O'Brien S., Lee B.N., Lerner S., Kurzrock R. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; 97 (1): 256-263.
36. Di Celle P.F., Mariani S., Riera L., Stacchini A., Reato G., Foa R. Interleukin-8 induces the accumulation of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells by prolonging survival in an autocrine fashion. *Blood* 1996; 87: 4382-4389.
37. Brat D.J., Bellail A.C., van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-Oncology* 2005; 7: 122-133.
38. Podaza E., Sabbione F., Risnik D., Borge M., Almejún M.B., Colado A., Fernández-Grecco H., Cabrejo M., Bezares R.F., Trevani A., Gamberale R., Giordano M. Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs). *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66 (1): 77-89.
39. Levidou G., Sachanas S., Pangalis G.A., Kalpadakis C., Yiakoumis X., Moschogiannis M., Sepsa A., Lakiotaki E., Milionis V., Kyrtsonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Tsirkinidis P., Kontopidou F., Kokoris S., Siakantaris M., Angelopoulou M., Papadaki H., Kavantzias N., Panayiotidis P., Patsouris E., Korkolopoulou P. Immunohistochemical analysis of IL-6, IL-8/CXCR2 axis, Tyr p-STAT-3, and SOCS-3 in lymph nodes from patients with chronic lymphocytic leukemia: correlation between microvascular characteristics and prognostic significance. *Biomed Res Int* 2014; 251479.
40. Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 35-41.
41. Laprevotte E., Voisin G., Ysebaert L., Klein C., Daugrois C., Laurent G., Fournie J.J.,

- Quillet-Mary A. Recombinant Human IL-15 Trans-Presentation by B Leukemic Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Induces Autologous NK Cell Proliferation Leading to Improved Anti-CD20 Immunotherapy. *J Immunol* 2013; 191: 3634-3640.
42. Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., Borron M., Jayaprakash N., Shalabi A., O'Brien M., Eby M., Cole D.E., Murphy R.F., Fox E., Ivy P., Adamson P.C. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3979-3986.
43. Darmon M., Guichard I., Vincent F., Schlemmer B., Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010; 51 (2): 221-227.
44. Janeway K.A., Grier H.E. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol* 2010; 11 (7): 670-678.
45. Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.J., Li H., Xuan H.J., Liang Y.Z., Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers* 2010; 15 (4): 332-339.
46. Washburn K.K., Zappitelli M., Arikian A.A., Loftis L., Yalavarthy R., Parikh C.R., Edelstein C.L., Goldstein S.L. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2): 566-572.
47. Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., Shintani A., Wickersham N., Bossert F., Peterson J.F., Parikh C.R., May A.K., Ware L.B. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1497-1505.
48. Wu H., Craft M.L., Wang P., Wyburn K.R., Chen G., Ma J., Hambly B., Chadban S.J. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2331-2341.
49. Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 222-234.
50. Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41 (2): 213-226.
51. D'Amore C., Nuzzo S., Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020; 9 (3): 335-344.
52. Sterling M., Al-Ismaili Z., McMahon K.R., Piccioni M., Pizzi M., Mottes T., Lands L.C., Abish S., Fleming A.J., Bennett M.R., Palijan A., Devarajan P., Goldstein S.L., O'Brien M.M., Zappitelli M. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10).
53. Sarani H., Molashahi B., Taberi M., Babari G., Hashemi S.M., Hashemi M., Ghavam S. Association between the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL1RN) Variable Number of Tandem Repeats (VNTR) Polymorphism and Lymphoma. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2021; 15 (2): 90-95.
54. Wang T., Feng Y., Zhao Z., Wang H., Zhang Y., Zhang Y., Liu H., Jin T., Liu Q. IL1RN Polymorphisms Are Associated with a Decreased Risk of Esophageal Cancer Susceptibility in a Chinese Population. *Chemotherapy* 2019; 64 (1): 28-35.
55. Jin T., Cao W., Zuo X., Li M., Yang Y., Liang T., Yang H., Zhao X., Yang D. IL-1RN gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *J Gene Med* 2017; 19 (12).
56. Wu S., Hu G., Chen J., Xie G. Interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (6): 984-990.

Финансирование. Исследование выполнено при частичной поддержке ФЦП

(Государственный контракт № 16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Е.В. Лошкова – разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, 30 %.

Ю.Б. Пономаренко – сбор и обработка материала, техническое сопровождение и

статистическая обработка, структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных, 30 %.

Е.И. Кондратьева – разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, 15 %.

Е.И. Клещенко – обсуждение рукописи, 15 %.

В.В. Лебедев – обсуждение рукописи, 10 %.

Поступила: 01.02.2022

Одобрена: 05.02.2022

Принята к публикации: 07.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях / Е.В. Лошкова, Ю.Б. Пономаренко, Е.И. Кондратьева, В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 47–65. DOI: 10.17816/pmj39147–65

Please cite this article in English as: Loshkova E.V., Ponomarenko Yu.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I. Genetic regulation of cytokine inflammation in oncohematological diseases. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 47–65. DOI: 10.17816/pmj39147–65