

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ САЛЬПИНГООФОРИТОВ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Гуменная Е.Ю.

*Кафедра акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина (58000, Черновцы, ул. Головна, 129), e-mail: [ekaterina4884@mail.ru](mailto:ekaterina4884@mail.ru)*

Целью данного исследования был анализ связи полиморфизма гена 511C/T IL-1 $\beta$  с специфическими и неспецифическими сальпингоофоритами у девочек подростков (12–18 лет). Полиморфизм IL-1 $\beta$  511C/T гена определялся с помощью полимеразной цепной реакции у 88 пациентов с сальпингоофоритами и у 31 здоровой девочки. У пациентов с неспецифическими сальпингоофоритами T-аллель в 4,99 раза чаще встречается в сравнении с CC-генотипом. Наличие TT-аллели или TT-генотипа гена IL-1 $\beta$  увеличивает риск развития воспалительных заболеваний придатков матки независимо от специфичности у девочек пубертатного возраста (особенно в возрасте от 15–18 лет) в 1.54-2.58 раз [OR=2.34-4.17, OR 95 % CI=1.07-12.6 p $\leq$ 0.032-0.002]. C-аллели или CC-генотип несут защитную роль, и вероятность развития воспаления придатков матки резко снижается, особенно неспецифических сальпингоофоритов [OR = 0.28-0.43, p $\leq$ 0.022-0.001]. Итак, полиморфизм T-аллели гена C-511T IL-1 $\beta$  есть один из определяющих факторов развития воспаления придатков матки у девочек пубертатного возраста.

Ключевые слова: ген IL-1 $\beta$  511C/T, сальпингоофорит, девочки пубертатного возраста.

## GENETIC BACKGROUND OF SALPINGOOPHORITIS DEVELOPMENT IN PUBERTAL AGE GIRLS

Gumenna K.Y.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine (58000, Chernivtsi, street Holovna, 129), e-mail: [ekaterina4884@mail.ru](mailto:ekaterina4884@mail.ru)*

The aim of the study was to analyze the association of 511C/T polymorphism of IL-1 $\beta$  gene (rs16944) with specific and nonspecific salpingoophoritis in juvenile girls (12–18 years). The IL-1 $\beta$  511C/T gene polymorphism was analyzed by means of polymerase chain reaction in 88 patients with salpingoophoritis and 31 healthy individuals. Among patients with nonspecific salpingoophoritis T-allele frequency dominates the CC-genotype by 4.99 times. The presence of T-allele or TT genotype of IL-1 $\beta$  gene increases a predisposition risk for adnexal inflammation, regardless of their specificity, in girls of pubertal age (especially at the age of 15-18) 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 adnexal inflammation, especially nonspecific salpingoophoritis [OR = 0.28-0.43, p $\leq$ 0.022- 0.001]. Thus, T-allele of IL-1 $\beta$  gene C-511T polymorphism is associated with adnexa inflammation in girls at the age of puberty.

Keyword: IL-1 $\beta$  gene 511C/T, salpingoophoritis, juvenile girls.

Воспалительные заболевания тазовых органов у девочек-подростков являются одной из важных проблем акушерства и гинекологии. В их числе сальпингоофориты занимают одно из первых мест. Несвоевременная диагностика и лечение острого воспаления придатков у девочек пубертатного возраста являются ключевыми причинами нарушения менструального цикла, частых рецидивирующих обострений, хронического болевого синдрома, бесплодия в будущем, эндокринных и иммунологических изменений. Комплекс причин развития воспаления придатков у девочек-подростков включает как специфические, так и неспецифические факторы, в том числе и генетические.

Отдельные генетические полиморфизмы модифицируют влияние факторов окружающей среды на организм (курение, стрессы, качество и стиль питания, радиационный фон, загрязнение атмосферы, воды и другие), которые потенциально играют важную роль в смене

генной экспрессии и соответственно унаследовании рисков [1–6]. Именно поэтому изучение генетики воспаления придатков у девочек пубертатного возраста приобретает важное медицинское значение сегодня.

Генетически обусловленная дисрегуляция воспалительного ответа в зоне поражения может быть последствием точечной мутации генов семейства интерлейкинов (IL) [7; 8].

Активность продукции IL-1 закодирована двумя отдельными генами: интерлейкин-1-альфа (IL-1 $\alpha$ ) и интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), размещённых в локусе хромосомы 2q14 (q13-21), в кластере которого также имеется ген антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) [9; 10]. Функцией последнего является антагонизм рецептора IL-1 и блокада биологических эффектов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  соответственно. В такой способ гены цитокинов регулируют характер иммунного ответа и активность воспалительных реакций организма в ответ на эндогенные и экзогенные факторы. Наиболее выучены биаллельные полиморфизмы IL-1 $\beta$  в позициях -511, -31 и +3954, что есть однонуклеотидными транзициями [11].

Клинический интерес имеет точечная мутация в 511-й позиции промотора гена IL-1 $\beta$ . Доказано, что полиморфные варианты данного гена высокоактивны в отношении продукции одноименного цитокина. У гомо- и гетерозиготных лиц за мутантным аллелем гена IL-1 $\beta$  продуцируется соответственно в 4 и 2 раза больше данного цитокина, чем у гомозигот за «диким» аллелем этого гена [12], наличие T-аллели ассоциирует с тяжелым протеканием эндометриоза [8], язвенной болезни и эффективностью терапии [13], хроническим обструктивным заболеванием легких [14], высоким риском почечной недостаточности [15], хроническим и гнойным протеканием синуситов у детей [12].

Поскольку -511C/T-полиморфизм гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) имеет важную роль в работе иммунной системы и может быть одной из главных причин генетически обусловленной дисрегуляции воспалительного ответа и возможной чувствительности к антибактериальной терапии, посчитали за необходимость провести анализ -511C/T-полиморфизму гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) в структуре больных на сальпингоофориты девочек раннего (12–14 лет) и позднего (15–18 лет) подросткового возраста и определить его влияние на развитие специфического или неспецифического воспаления придатков.

### **Цель исследования**

анализ связи полиморфизма гена 511C/T IL-1 $\beta$  с специфическими и неспецифическими сальпингоофоритами у девочек подростков (12–18 лет).

### **Материалы и методы**

В исследовании приняли участие 95 больных на обостренные хронические сальпингоофориты, девочки-подростки 12–18 лет, что проходили стационарное лечение в гинекологическом отделении родильного дома № 1 г. Черновцы в 2011–2013 годах. У

родителей несовершеннолетних взято письменное согласие на участие детей в клиническом исследовании.

Отбор пациенток, постановка диагноза, распределение по группам проводили согласно критериям и классификациям отечественного, международных обществ акушерства и гинекологии (International Societies of Obstetrics&Gynecology, European Society of Gynecology), а также действующих приказов МОЗ Украины [16–18].

Этап скрининга прошли 88 девочек-подростков с обострением хронических сальпингоофоритов. Среди пациентов 59,1 % (52) – с специфичным сальпингоофоритом, 40,9 % (36) – с неспецифическим сальпингоофоритом, 34,1 % (30) девочки 12–14 лет, 65,9 % (58) девочек 15–18 лет. Контрольную группу составили здоровые девочки-подростки (n=31) соответственного возраста: 12–14 лет – 32,3 % (10) лиц, 15–18 лет – 67,7 % (21) лиц соответственно ( $p > 0,05$ ).

Всем больным проведен комплекс обследований: общеклинические, гинекологические, лабораторные, инструментальные (УЗИ органов малого таза).

Для исследования -511 (С/Т)-полиморфизма гена IL-1 $\beta$  выделили ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови пациентов с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-В» (Россия). ПЛР-реакцию проводили с использованием Таq-ДНК-полимеразы и специфических праймеров (прямого 5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC -3' и обратного 5'- GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3) [19].

Статистическую обработку проводили с помощью прикладных программ Statistica® 7.0 (StatSoftInc., США). Анализ качественных признаков проводили за критерием  $\chi^2$  (при частотах меньше 5 – точный тест Фишера). Определяли соответствие распределения генотипов в популяции равновесия Харди – Вайнберга. Влияние факторов развития сальпингоофоритов оценивали за величиной относительного риска (RelR), отношение рисков (RR) и отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом [95 % CI] с учетом критерия  $\chi^2$  (df = 1), использовали модель логистической регрессии. Разницу считали вероятной при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение генотипов С-511Т – полиморфизма гена IL-1 $\beta$  свидетельствует вероятное преобладание благоприятного СС-генотипа у лиц контрольной группы у 2,04 раза ( $\chi^2 = 5,49$ ,  $p = 0,019$ ) без существенных отличий в частоте наблюдения промежуточного генотипа ( $p > 0,05$ ) (таблица 1). Мутантные ТТ-гомозиготы чаще определяли у лиц основной группы в 2,33 раза ( $\chi^2 = 6,59$ ,  $p = 0,01$ ). Относительная частота анализированных генотипов у лиц 12–14 и 15–18 лет, как в контрольной группе, так и в основной группе вероятно не отличалась. Но соотношение С:Т- аллелей у девочек-подростков, болеющих сальпингоофоритом, 15–18 лет преобладала в пользу мутантного Т-аллели 44:72 ( $\chi^2 = 6,39$ ,  $p = 0,041$ ), при невероятной диспропорционности у

пациенток 12–14 лет – 22:38 ( $\chi^2 = 4,95$ ,  $p = 0,085$ ). При этом ТТ-генотип у девочек 12–14 лет выявляли в 2,33 раза чаще, чем СС-генотип ( $\chi^2 = 4,80$ ,  $p = 0,028$ ), аналогично у подростков 15–18 лет ТТ-генотип регистрировали в 2,16 раза чаще, чем СС-вариант ( $\chi^2 = 7,67$ ,  $p = 0,006$ ) соответственно.

**Таблица 1**

Распределение генотипов С-511Т-полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у девочек пубертатного возраста

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

У больных подростков распределение частот генотипов за полиморфизмом С-511Т-вариантом гена IL-1 $\beta$  соответствует ожидаемому равновесию Hardy-Weinberg с невероятной тенденцией к гетерозиготному дефициту ( $F = 0,25-0,28$ ,  $p > 0,05$ ), что не повлияло на нормальность популяционного распределения в обследуемой популяции (таблица 2).

**Таблица 2**

Аллельное состояние С-511Т полиморфизма гена IL-1 $\beta$  и гетерозиготность у девочек пубертатного возраста

| Группы                   | Алели, n (%)  |               | P <sub>C</sub> | P <sub>T</sub> | H <sub>O</sub> | H <sub>E</sub> | F    | $\chi^2$ | P     |
|--------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|----------|-------|
|                          | C             | T             |                |                |                |                |      |          |       |
| Основная группа, n=176   | 66<br>(37,5)  | 110<br>(62,5) | 0,38           | 0,62           | 0,34           | 0,47           | 0,27 | 3,51     | 0,06  |
| Контрольная группа, n=62 | 38<br>(61,3)  | 24<br>(38,7)  | 0,61           | 0,39           | 0,39           | 0,47           | 0,18 | 1,31     | 0,25  |
| Всего, n=238             | 104<br>(43,7) | 134<br>(56,3) | 0,44           | 0,56           | 0,35           | 0,49           | 0,28 | 3,75     | 0,053 |

Примечание:

1.  $P_c$  – относительная частота Салеля;  $P_t$  – относительная частота Т алеля.
2.  $H_0$  – фактическая гетерозиготность;  $H_E$  – ожидаемая гетерозиготность;  $F$  – коэффициент инбридингу (относительное отклонение частот генотипов от панмиксии).
3.  $\chi^2_p$  – критерий справедливости «нулевой» гипотезы между фактической и ожидаемой гетерозиготностью.
4.  $n$  (%) – количество (процент) наблюдений.

Благоприятный СС-генотип наблюдали у каждого пятого подростка с сальпингоофоритами (20,5 %) и почти у каждого второго (41,9 %) группы контроля. Промежуточный гетерозиготный СТ-вариант регистрировали почти у каждой третьей девочки (34,7 % в основной группе, 38,7 % у здоровых). «Неблагоприятный» ТТ-генотип выявлен почти у половины лиц основной группы (45,4 %) и только у каждого пятого здорового подростка (19,4 %).

Распределение генотипов С-511Т полиморфизма гена IL-1 $\beta$  в пределах каждой возрастной группы с учетом специфичности воспалительного процесса наведены в таблицы 3. Вероятных различий в дистрибуции аллельных вариантов анализируемого гена IL-1 $\beta$  в возрасте девочек 12–14 лет не установлено. У пациенток 15–18 лет при специфичном воспалении также существенных изменений не выявлено, причём при неспецифическом воспалении преобладал мутантный Т-аллель – 32-й (72,7 %) над 12-м (27,3 %) С-аллелям ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p = 0,006$ ). СС-генотип часто наблюдался у подростков с неспецифическим сальпингоофоритом 12–14 лет в 2,29 раза ( $\chi^2 = 5,94$ ,  $p = 0,048$ ), тогда как у девочек 15–18 лет наоборот: гомозиготный С-вариант чаще встречался при наличии специфического воспаления в 3,06 раза ( $\chi^2 = 7,11$ ,  $p = 0,038$ ) (табл. 3).

Специфичные сальпингоофориты чаще встречались у девочек-носителей СС-генотипа в возрасте 15–18 лет в 2,22 раза, чем у таких 12–14 лет ( $\chi^2 = 5,88$ ,  $p = 0,049$ ). Неспецифические сальпингоофориты, наоборот, встречались реже у владелиц данного генотипа в возрасте 15–18 лет в 3,15 раза, чем у подростков из аналогичного генотипа 12–14 лет ( $\chi^2 = 7,22$ ,  $p = 0,031$ ).

### Таблица 3

Дистрибуция генотипов С-511Т полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у девочек пубертатного возраста больных сальпингоофоритом с учетом специфичности воспаления в зависимости от возраста обследуемых.

| Больные сальпингоофоритами |                                       | № | Генотипы гена IL-1 $\beta$ , n (%) |          |          | $\chi^2$ p                 |
|----------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|----------|----------|----------------------------|
|                            |                                       |   | СС, n=18                           | ТС, n=30 | ТТ, n=40 |                            |
| 12-14 лет,<br>n=30 (%)     | Специфичное<br>воспаление, n=16 (%)   | 1 | 2 (12,5)                           | 6 (37,5) | 8 (50,0) | $\chi^2=5,25$<br>$p=0,072$ |
|                            | Неспецифичное<br>воспаление, n=14 (%) | 2 | 4 (28,6)                           | 4 (28,6) | 6 (42,9) | $\chi^2<1,0$<br>$p>0,05$   |

|                        |                                    |   |                          |                        |                         |                          |
|------------------------|------------------------------------|---|--------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| $\chi^2$ p             |                                    |   | $\chi^2=5,94$<br>p=0,048 | $\chi^2<1,0$<br>p>0,05 | $\chi^2<1,0$<br>p>0,05  | -                        |
| 15-18 лет,<br>n=58 (%) | Специфичное воспаление, n=36 (%)   | 1 | 10 (27,8)                | 12 (33,3)              | 14 (38,9)               | $\chi^2=1,0$<br>p>0,05   |
|                        | Неспецифичное воспаление, n=22 (%) | 2 | 2 (9,09)                 | 8 (36,4)               | 12 (54,5)               | $\chi^2=10,4$<br>p=0,006 |
| $\chi^2$ p             |                                    |   | $\chi^2=7,11$<br>p=0,038 | $\chi^2<1,0$<br>p>0,05 | $\chi^2=1,35$<br>p=0,24 | -                        |

Эпидемиологический анализ риска появления сальпингофоритов всех форм в зависимости от возраста свидетельствует, что Т-аллель и ТТ-генотип являются факторами риска воспаления придатков у девочек 15–18 лет [OR = 2,95–4,87, OR 95 % CI = 1,29–18,4, p ≤ 0,013–0,006], влиятельней – неспецифического сальпингофорита [OR = 4,80–7,20, OR 95 % CI = 1,63–31,7, p ≤ 0,0012–0,006] и не влияют на появление данного воспаления в возрасте 12–14 лет независимо от его формы. С-аллель уменьшает шансы на появление сальпингофоритов, но только в возрасте 15–18 лет [OR = 0,34, p = 0,003], особенно неспецифической формы воспаления придатков [OR = 0,21, p = 0,0006] и с наибольшим риском у обладательниц СС-генотипа [OR = 0,13, p = 0,011].

### Выводы

У девочек-подростков, болеющих сальпингофоритами, 15–18 лет преобладает мутантный Т-аллель гена IL-1 $\beta$  (id.: rs16944) над С-аллелем в соотношении 72:44 (p = 0,041), при невероятной диспропорционности у пациенток 12–14 лет – 38:22 (p > 0,05). Благоприятный СС-генотип наблюдали у каждого пятого подростка с сальпингофоритами (20,5 %) и почти у каждого второго (41,9 %) группы контроля. Промежуточный гетерозиготный СТ-вариант регистрировали почти у каждой третьей девочки (34,7 % в основной группе, 38,7 % у здоровых). «Неблагоприятный» ТТ-генотип выявлен почти у половины лиц основной группы (45,4 %) и только у каждого пятого здорового подростка (19,4 %). Специфичные сальпингофориты чаще встречались у девочек-носителей СС-генотипа в возрасте 15–18 лет в 2,22 раза, чем у таких 12–14 лет ( $\chi^2 = 5,88$ , p = 0,049). Неспецифические сальпингофориты, наоборот, встречались реже у владелиц данного генотипа в возрасте 15–18 лет в 3,15 раза, чем у подростков с аналогичным генотипом 12–14 лет ( $\chi^2 = 7,22$ , p = 0,031). Т-аллель и ТТ-генотип являются факторами риска воспаления придатков у девочек 15–18 лет [OR = 2,95–4,87, OR 95 % CI = 1,29–18,4, p ≤ 0,013–0,006], влиятельней – неспецифического сальпингофорита [OR = 4,80–7,20, OR 95 % CI = 1,63–31,7, p ≤ 0,0012–0,006] и не влияют на появление данного воспаления в возрасте 12–14 лет независимо от его формы. С-аллель уменьшает шансы на появление сальпингофоритов, но только в возрасте 15–18 лет [OR = 0,34, p = 0,003], особенно неспецифической формы воспаления придатков [OR = 0,21, p = 0,0006] и с наибольшим риском

у обладательниц СС-генотипа [OR = 0,13, p = 0,011]. В перспективе планируется провести анализ ассоциации изменений гормонального зеркала из С-511Т – полиморфизма гена IL-1 $\beta$  у больных на сальпингоофорит девочек пубертатного возраста.

### Список литературы

1. Sidorchuk RI. Laser polarimetry of conjunctivebiotissue. *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. *JPre-ClinClinRes*2012;6(1):31–34.
3. Sydorchuk LP, Gaborets IY, Sydorchuk AR, UrsulyakYuV, 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, GarbusovaVYu, 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. Sydorchuk LP, Gaborec IY, Sydorchuk 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. Sydorchuk 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 ClinImmunol*. 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, Sydoruk LP., Kostenko VV. [C-511T polymorphism of interleukin 1 $\beta$  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. *JGastroenterol 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 ID961039. 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 HumGenet.* 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. Kornukov GV. [Pharmacogenetical features of eradication therapy in patients with duodenal ulcer]. Moscow, 2008, 22 p. (In Russian).

**Рецензенты:**

Сидорчук Л.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы;

Юзько О.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы.