

ЭВОЛЮЦИОННАЯ, ПОПУЛЯЦИОННАЯ
И МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНОМИКА, ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 575.174.015.3:616-00

ПОВЫШЕННЫЕ ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ –174G И –572C ГЕНА *IL6*
В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННЫХ НАРОДОВ СИБИРИ
ПО СРАВНЕНИЮ С РУССКИМИ

© 2023 г. Л. Э. Табиханова^а, *, Л. П. Осипова^а, Т. В. Чуркина^а, С. С. Ковалев^а,
М. Л. Филипенко^б, Е. Н. Воронина^б

^аФедеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

^бИнститут химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 27.07.2022 г.

После доработки 16.09.2022 г.

Принята к публикации 29.09.2022 г.

Исследование полиморфизма генов иммунного ответа и воспаления в геногеографическом контексте относится к актуальным направлениям в изучении популяций человека. В представленной работе определены частоты полиморфных вариантов –174G/C (rs1800795) и –572C/G (rs1800796) гена *IL6*, кодирующего провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6), в популяциях коренного населения Сибири. Впервые показано, что частоты аллелей –174G и –572C, обуславливающих усиленный воспалительный ответ, а также ассоциированных с рядом заболеваний, в этнических группах бурят, телеутов, якутов, долган и тувинцев статистически значимо выше, чем у русских, проживающих в Сибири, и занимают промежуточное положение между частотами в европейских и восточноазиатских группах. Высказано предположение об адаптивной роли указанных аллельных вариантов при переселении человека из Африки на Евразийский континент. Однако, в связи с отходом от традиционного образа жизни и нарастанием антропогенного загрязнения окружающей среды, в коренных сибирских популяциях, вероятно, повышен риск заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспаление.

Ключевые слова: цитокины, *IL6*, генетический полиморфизм, rs1800795, rs1800796, ПЦР в режиме реального времени, коренные народы Сибири, буряты, телеуты, якуты, долганы, тувинцы, русские
DOI: 10.31857/S0026898423020210, **EDN:** EEINAT

Воспаление характеризуется как защитно-приспособительная гомеостатическая реакция организма на повреждение или действие раздражителя физической, химической или биологической, в том числе аллергической, природы [1]. Воспалительный ответ направлен на устранение продуктов и агентов повреждения и максимальное восстановление организма. Однако воспаление может играть важную роль в индукции различных заболеваний: онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и других [2–8].

Процесс воспаления регулируется про- и противовоспалительными цитокинами – небольшими белковыми молекулами, которые обеспечивают межклеточное взаимодействие, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокрин-

ной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Интерлейкин-6 (IL-6) относится к провоспалительным цитокинам и функционирует как регулятор иммунного ответа и медиатор воспаления [9, 10].

Еще одну важную роль IL-6 выявили в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции – COVID-19. Уровень IL-6 в крови больных стали рассматривать в качестве значимого прогностического маркера тяжести заболевания с развитием так называемого “цитокинового шторма” [11, 12].

Степень выраженности воспаления, его характер, течение и исход зависят не только от патогенного потенциала раздражителя, но и от реактивности организма [1], которую во многом определяют генетические факторы. Ген *IL6* локализован на коротком плече хромосомы 7 (7p15.3) и содержит 5 экзонов и 4 интрона, общей протяженностью 1183 п.н. Наиболее изучены полиморфные ло-

кусы –174G/C (rs1800795) и –572C/G (rs1800796) в промоторном регионе гена *IL6*.

Аллель –174G (rs1800795) *IL6* приводит к значительному повышению активности промотора по сравнению с вариантом –174C и, как следствие, к усиленной экспрессии гена [13]. Вариант –572C (rs1800796) *IL6* также ассоциирован с повышенными уровнями экспрессии *IL6* в сравнении с носителями аллеля –572G [14, 15].

Варианты –174G и –572C, обеспечивающие повышенную выработку IL-6, ассоциированы с рядом заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспаление. Показано, что их носители чаще страдают болезнями печени [16] и имеют повышенный риск заболевания туберкулезом [15, 17]. Аллель –174G считается фактором риска плоскоклеточного рака легкого и хронической обструктивной болезни легких [18], рака и фундальной атрофии желудка [19], рака яичников [20], внутриутробной инфекции плода [21], развития церебральной атриовенозной мальформации [22] и ассоциирован с риском развития сахарного диабета 2 типа [23, 24]. Аллель –572C также связан с ишемическим инсультом у мужчин – коренных жителей Западной Африки [25].

Однако литературные данные о связи полиморфизма –174G/C гена *IL6* с риском развития злокачественных новообразований остаются противоречивыми [26] и межпопуляционные различия в частотах аллелей могут быть одной из причин имеющихся противоречий [27]. Показано, что для лиц татарской этнической принадлежности постменопаузального возраста гомозиготный генотип –174G/–174G служит маркером пониженного риска развития рака яичников [28], а у европеоидов, больных неалкогольным стеатогепатитом и гепатокарциномой, частота *IL6* –174G значительно ниже, чем у здоровых людей [5, 29, 30]. Этот вариант может быть протективным относительно недифференцированной дисплазии соединительной ткани [31]. Установлена защитная роль аллеля –572C *IL6* для развития эндокардитов [32]. Возможно, межэтнические различия в эффектах полиморфных вариантов гена *IL6* на развитие заболеваний связаны с особенностями распределения частот аллелей других генов, продукты которых опосредуют действие IL-6, например гена трансмембранного рецептора IL-6 – *IL6R* [16, 33].

Знание характера географического распределения вариантов *IL6* –174G и *IL6* –572C важно для понимания процесса формирования генофондов популяций и влияния на него адаптивной ценности аллелей в различных условиях проживания [34]. Изменения окружающей среды, связанные с отходом от традиционного образа жизни, а также антропогенное воздействие на природу могут модулировать приспособительную значимость

аллелей, в связи с чем особенно актуальными становятся популяционные исследования в этой области. В настоящее время накоплен большой объем знаний по распределению полиморфных вариантов гена *IL6* в разных странах и у разных этнических групп, в том числе в России [34–38]. Заметим, что для коренных популяций Сибири этот вопрос малоизучен.

В представленной работе приведены результаты исследования частот аллелей *IL6* –174G и *IL6* –572C в сибирских выборках в сравнении с русскими, а также с некоторыми другими популяциями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выборки участников исследования. Генетический материал для данного исследования был собран во время экспедиций лаборатории популяционной этногенетики в 2000–2019 гг. В исследовании принимали участие добровольцы, практически здоровые на момент исследования, подписавшие “Информированное согласие”. Кровь у испытуемых брали с соблюдением Международных правил ВОЗ (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789241599252_eng.pdf?sequence=1). Перед сдачей крови каждый испытуемый заполнял специально разработанную демографическую анкету, в которой уточнял национальную принадлежность предков до 3–4 поколения. На основании собранной информации было сформировано 8 выборок населения Южной и Восточной Сибири. Лица бурятской национальности, не имеющие иноэтнических предков, проживающие в селах Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа (АБО) Забайкальского края, вошли в группу восточных бурят ($N = 133$). Этнические буряты Эхирит-Булагатского района Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) Иркутской области ($N = 273$) составили западную выборку. В исследование были включены телеуты Беловского района Кемеровской области ($N = 117$). Сформированы также две этнические группы якутов: Нюрбинская (из проживающих в селах Нюрбачан и Сюльцы Нюрбинского улуса; $N = 109$) и Усть-Алданская (из жителей села Дюпся Усть-Алданского улуса; $N = 99$). Жители города Дудинка, поселков Волочанка и Усть-Авам Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края, относящие себя к долганскому этносу, составили группу долган ($N = 179$). Сельская выборка коренных жителей Сибири включала этнических тувинцев г. Кызыла ($N = 301$). Наконец, в восьмую группу были включены лица, называющие себя русскими, проживающие в Забайкальском крае ($N = 65$), Иркутской области ($N = 67$) и Туве ($N = 24$). Большую часть выборки составили представители русского старожильческого населения, не одно поколение проживающего в Сибири. Следует отметить, что некоторые

Таблица 1. Структуры праймеров и зондов, использованных для генотипирования однонуклеотидных замен в гене *IL6*

Локус	Праймеры	Зонды ^a
–174G/C, rs1800795	5'-AGGAAGAGTGGTTCTGCTTCT-3'	5'-Fam-CTTTAGCATGGCAAGACACA-BHQ2-3'
	5'-TGGGGCTGATTGGAAACCT-3'	5'-Hex-CTTTAGCATCGCAAGACACA-BHQ2-3'
–572C/G, rs1800796	5'-CATCTGAGTTCTTGTGTGTTCTG-3'	5'-Hex-CAACAGCCCCTCACAGG-BHQ2-3'
	5''-CGAGACGCCTTGAAGTAACTG-3'	5'-Fam-CAACAGCCGCTCACAGG-BHQ2-3'

^aFam(фосфорамидит) и Hex (гексахлорфлуоресцин) – флуоресцентные красители (флуорофоры); BHQ2 (Black Hole Quenchers 2) – гаситель флуоресценции для ПЦР в реальном времени.

лица, составляющие 5% выборки, указали среди своих предков, помимо русских, также представителей других европейских национальностей: украинцев, белорусов, поляков, немцев и т.д. В описываемую группу не были включены потомки смешанных браков русских с представителями народов Кавказа или коренных сибирских этносов.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов: ПЦР в режиме реального времени. Тотальную ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции венозной крови стандартным методом фенол–хлороформной экстракции [39] с использованием набора для выделения ДНК из цельной крови (ООО “БиоСилика”, Россия). Генотипирование однонуклеотидных замен –174G/C (rs1800795) и –572C/G (rs1800796) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Структуру праймеров и зондов подбирали по последовательностям, доступным в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), с использованием программ UGENE (version 1.14, <http://ugene.unipro.ru/>) и Oligo Analyzer (version 1.0.3, <https://eu.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>) (табл. 1).

Аmplификацию проводили в объеме 25 мкл, ПЦР-смесь включала: 300 нМ каждого праймера, 100 нМ TaqMan-зонды, 65 мМ Трис-НСl (рН 8.9), 16 мМ (NH₄)₂SO₄, 2.5 мМ MgCl₂, 0.05% Tween-20, 0.2 мМ dNTPs, 0.5–10 нг ДНК и 0.5 U Taq-ДНК-полимеразы (hot-start, “Biosan”, Латвия). ПЦР проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96°C; затем 46 циклов, включавших денатурацию при 96°C в течение 5 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 61°C в течение 30 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала при длине волны эмиссии флуорофоров Fam (517нм) и Hex (549 нм)).

Статистическая обработка результатов. Популяционные частоты аллельных вариантов определяли на основе наблюдаемых частот генотипов. Соответствие эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому распределению, равновесному по закону

Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия Пирсона (χ^2 ; при p (H–W) > 0.05 равновесие выполняется, где p (H–W) – значение вероятности отклонения от равновесного распределения Харди–Вайнберга). Оценку достоверности различий в частотах аллелей между исследованными выборками проводили по критерию χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность; при $p < 0.025$ (с поправкой на множественность сравнения: $0.025 = 0.05/2$) результаты считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты генотипирования *IL6* –174G/C (rs1800795) и *IL6* –572C/G (rs1800796) в выборках бурят, телеутов, якутов, долган, тувинцев и русских приведены в табл. 2.

Наблюдаемое распределение частот генотипов обоих полиморфных локусов в исследованных выборках соответствовало ожидаемому распределению при равновесии Харди–Вайнберга. Частоты аллелей –174G и –572C в изученных выборках, а также в некоторых этнических группах, описанных в литературе [35], и сравнение популяций (p -value) представлены в табл. 3 и 4.

Показано, что частота аллеля –174G *IL6* в выборке русских соответствует его частоте в европейских группах [35]. Коренные народы Сибири статистически значимо отличаются большей частотой встречаемости этого полиморфизма по сравнению с русскими и описанными в литературе европейскими популяциями и более низкой по сравнению с рядом популяций Восточной Азии: китайцами, японцами и вьетнамцами, – в которых этот показатель близок к 100%.

В изученных нами выборках сибирских этносов частота аллеля –572C *IL6* статистически значимо выше, чем в группах русских и европейцев. Промонстрированы статистически значимые различия сибирских выборок от восточноазиатских популяций, у которых этот показатель еще выше.

Таким образом, по частоте встречаемости вариантов –174G и –572C гена *IL6* популяции коренных народов Сибири расположены между ев-

Таблица 2. Распределение генотипов *IL6* в выборках коренных народов Сибири и русских

Полиморфизм ^a			Буряты		Телеуты	Якуты		Долганы	Тувинцы	Русские
			восточные	западные		Нюрбинский улус	Усть-Алданский улус			
–174G/C, rs1800795	распределение генотипов, <i>n</i> (%)	G/G	113 (85.6)	241 (88.3)	87 (75.0)	91 (93.8)	88 (94.6)	143 (82.6)	266 (89.9)	54 (34.8)
		G/C	18 (13.6)	30 (11.0)	28 (24.1)	5 (5.1)	5 (5.4)	29 (16.8)	28 (9.4)	70 (45.2)
		C/C	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	2 (0.7)	31 (20.0)
	<i>N</i> , ppl		132	273	116	97	93	173	296	155
	<i>p</i> (H–W)		0.952	0.861	0.839	0.729	0.975	0.937	0.830	0.621
–572C/G, rs1800796	Распределение генотипов, <i>n</i> (%)	G/G	35 (26.3)	86 (32.3)	46 (39.3)	23 (21.1)	17 (17.2)	65 (36.3)	90 (29.9)	120 (76.9)
		G/C	65 (48.9)	119 (44.8)	57 (48.7)	62 (56.9)	56 (56.6)	92 (51.4)	159 (52.8)	34 (21.8)
		C/C	33 (24.8)	61 (22.9)	14 (12.0)	24 (22.0)	26 (26.2)	22 (12.3)	52 (17.3)	2 (1.3)
	<i>N</i> , ppl		133	266	117	109	99	179	301	156
	<i>p</i> (H–W)		0.883	0.391	0.787	0.404	0.391	0.556	0.499	0.952

^a*N*, ppl – объем выборки, число человек; *n* – численность; *p* (H–W) – значение вероятности отклонения от равновесного распределения Харди–Вайнберга.

ропейцами и выборками из Восточной Азии. Такая же тенденция была выявлена нами ранее в исследованиях полиморфизмов в других функционально значимых генах [40, 41].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Понимание особенностей распределения частот полиморфных вариантов –174G/C (rs1800795) и –572C/G (rs1800796) гена *IL6*, кодирующего провоспалительный цитокин IL-6, у коренного населения различных регионов мира важно как для фундаментальных популяционно-генетических исследований, так и в медицинском аспекте. В результате проведенного нами скрининга в этнических группах бурят, телеутов, якутов, долган и тувинцев впервые определены частоты аллелей *IL6* –174G и *IL6* –572C, ассоциированных с повышением продукции IL-6, усиленным воспалительным ответом, а также с рядом заболеваний. Показано, что в выборках коренных сибирских этносов частоты обоих изученных вариантов статистически значимо выше, чем у русских, и ниже, чем у восточноазиатских народов, то есть занимают промежуточное положение.

Интересно, что у коренного населения Африки частота варианта –174G *IL6* составляет 100%, близка к этому значению она и в азиатских странах. В популяциях Европы она ниже – вплоть до преобладания аллельного варианта –174C гена *IL6*, который “отвечает” за сниженную выработку провоспалительного цитокина [35]. С.А. Боринская и соавт. [34] высказали предположение, что в европейских популяциях снижение частоты ал-

леля –174G *IL6* стало следствием адаптации к новым условиям проживания: умеренный климат со сниженной нагрузкой патогенами, – то есть со снижением давления отбора. Аналогично географическое распределение и варианта –572C *IL6*, определяющего высокий уровень транскрипции гена. В африканских странах частота этого аллеля составляет около 10%, еще ниже она у коренных популяций Европы – до 5%, но значительно увеличена у народов Азии – 80% и выше [35].

На основании публикации суммарных индексов нагрузки патогенами, рассчитанных по историческим данным для девяти инфекционных заболеваний (лейшманиоз, трипаносомоз, малярия, шистосоматоз, филяриатоз, проказа, лихорадка денге, тиф и туберкулез) [42], С.А. Боринская и соавт. [34] обнаружили, что частота варианта –174G *IL6*, определяющего высокоуровневую экспрессию белка и сильный воспалительный ответ, положительно коррелирует с индексом нагрузки патогенами. Вероятно, в процессе расселения человека с африканского континента в Азию оба варианта *IL6*: –174G и –572C – имели адаптивные преимущества.

Известно, что в некоторых случаях, особенно после “выхода” человека из репродуктивного возраста, усиленный ответ организма на патогенный раздражитель может давать и негативные эффекты, запуская патологические процессы (в том числе канцерогенез), поддерживая хроническое воспаление, лежащее в основе метаболических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и неопластических заболеваний у пожилых людей [43]. Можно предположить, что в связи с нарастанием

Таблица 3. Частота аллеля – 174G /1.6 в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	N, ppl	Частота –174G, %	Сравнение популяций (p-value) ^a									
			буряты		телсуэты	якуты		долганы	тувинцы	русские		
			восточные	западные		Нюрбинский улус	Усть-Алданский улус					
Восточные буряты	132	92.4		0.549	0.071	0.111	0.043	0.638	0.276	<0.001		
Западные буряты	273	93.8	0.549		0.003	0.238	0.099	0.151	0.652	<0.001		
Телеуэты	116	87.1	0.071	0.003		0.001	<0.001	0.175	<0.001	<0.001		
Якуты (Нюрбинский улус)	97	96.4	0.111	0.238	0.001		0.835	0.030	0.417	<0.001		
Якуты (Усть-Алданский улус)	93	97.3	0.043	0.099	<0.001	0.835		0.010	0.189	<0.001		
Долганы	173	91	0.638	0.151	0.175	0.030	0.010		0.047	<0.001		
Тувинцы	296	94.6	0.276	0.652	<0.001	0.417	0.189	0.047	<0.001	<0.001		
Русские Восточной Сибири	155	57.4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
Китайцы дай (Сишунбаньна, Китай) ^b	93	100	<0.001	0.001	<0.001	0.026	0.071	<0.001	0.002	<0.001		
Китайцы хань (Пекин, Китай) ^b	103	100	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.054	<0.001	0.001	<0.001		
Южные китайцы хань (Китай) ^b	105	100	<0.001	<0.001	<0.001	0.017	0.051	<0.001	0.001	<0.001		
Японцы (Токио, Япония) ^b	104	100	<0.001	<0.001	<0.001	0.017	0.053	<0.001	0.001	<0.001		
Кинь (вьеты) (Хошимин, Вьетнам) ^b	99	99.5	<0.001	0.002	<0.001	0.069	0.185	<0.001	0.005	<0.001		
Финны (Финляндия) ^b	99	54.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.740		
Англичане и шотландцы ^b	91	58.8	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.701		
Иберы (Испания) ^b	107	65.0	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.074		
Тосканцы (Италия) ^b	107	64.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.094		

^aЖирным шрифтом выделены значения $p < 0.025$, при которых различия считались статистически значимыми.

^bПриведены данные консорциума "The 1000 Genomes Project Consortium" [35].

Таблица 4. Частота аллеля -572С II.6 в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций

Популяция/этническая группа	N, ppl	Частота -572С, %	Сравнение популяций (p-value) ^a									
			буряты		телеуты	якуты		долганы	тувинцы	русские		
			восточные	западные		Нюрбинский улус	Усть-Алданский улус					
Восточные буряты	133	49.2		0.334	0.005	0.847	0.300	0.007	0.154	< 0.001		
Западные буряты	266	45.3	0.334		0.224	0.033	0.036	0.630	< 0.001	< 0.001		
Телеуты	117	36.3	0.005	0.025	0.003	0.003	< 0.001	0.740	0.061	< 0.001		
Якуты (Нюрбинский улус)	109	50.5	0.847	0.224	0.003	0.473	0.004	0.099	< 0.001	< 0.001		
Якуты (Усть-Алданский улус)	99	54.5	0.300	0.033	< 0.001		< 0.001	0.010	< 0.001	< 0.001		
Долганы	179	38.0	0.007	0.036	0.740	0.004	< 0.001	0.099	< 0.001	< 0.001		
Тувинцы	301	43.7	0.154	0.630	0.061	0.099	0.010	0.099	< 0.001	< 0.001		
Русские Восточной Сибири	156	12.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Китайцы дай (Сишуан-банья, Китай) ^b	93	82.3	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Китайцы хань (Пекин, Китай) ^b	103	71.8	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Южные китайцы хань, (Китай) ^b	105	78.6	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Японцы (Токио, Япония) ^b	104	82.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Кинь (вьеты) (Хошмин, Вьетнам) ^b	99	80.8	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
Финны (Финляндия) ^b	99	5.1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.012		
Англичане и шотландцы ^b	91	3.8	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003		
Иберы (Испания) ^b	107	5.1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.009		
Тосканцы (Италия) ^b	107	5.1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.009		

^aЖирным шрифтом выделены значения $p < 0.025$, при которых различия считались статистически значимыми.

^bПриведены данные консорциума "The 1000 Genomes Project Consortium" [35].

антропогенного загрязнения окружающей среды, провоцирующего воспалительные реакции, риск ассоциированных с воспалением заболеваний также будет увеличиваться в этнических группах с повышенными частотами аллелей –174G и –572C гена *IL6*. Однако для проверки этой гипотезы необходимы дополнительные медико-генетические исследования в различных популяциях с большим объемом выборок, а также изучение частот аллельных вариантов не только *IL6*, но и других функционально значимых генов воспалительно-го профиля.

Авторы выражают благодарность к.б.н. Т.М. Карафет, к.б.н. Д.В. Личман, Н.А. Вавиловой, Н.А. Молетовой, М.Р. Воронковой, к.б.н. С.С. Сагаеву и А.О. Лихачевой за участие в экспедициях. За активное содействие в сборе биоматериала тувинцев авторы признательны д.б.н. У.Н. Кавайоол и сотрудникам ГБУЗ Республики Тыва “Республиканский центр медицинской профилактики”, г. Кызыл.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ИЦиГ СО РАН (№ FWNR-2022-0021).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами институционального и национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Висмонт Ф.И. (2006) *Воспаление (патофизиологические аспекты)*. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 48 с.
2. Kidane D., Chae W.J., Czochor J., Eckert K.A., Glazer P.M., Bothwell A.L., Sweasy J.B. (2014) Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **49**, 116–139. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.875514>
3. Becker C., Fantini M.C., Schramm C., A Lehr H.A., Wirtz S., Nikolaev A., Burg J., Strand S., Kiesslich R., Huber S., Ito H., Nishimoto N., Yoshizaki K., Kishimoto T., Galle P.R., Blessing M., Rose-John S., Neurath M.F. (2004) TGF- β suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*. **21**, 491–501. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.020>
4. Stephens O.W., Zhang Q., Qu P., Zhou Y., Chavan Sh., Tian E., Williams D.R., Epstein J., Barlogie B., Shaughnessy J.D. (2012) An intermediate risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification. *Blood*. **119**, 503–512. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367052>
5. Giannitrapani L., Soresi M., Giacalone A., Campagna M.E., Marasà M., Cervello M., Marasà S., Montalto G. (2011) IL-6 –174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *OMICS*. **15**, 183–186. <https://doi.org/10.1089/omi.2010.0093>
6. Aukrust P., Ueland T., Lien E., Bendtzen K., Müller F., Andreassen A.K., Nordøy I., Aass H., Espevik T., Simonsen S., Frøland S.S., Gullestad L. (1999) Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **83**, 376–382. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00872-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00872-8)
7. Muscaritoli M., Molino A., Bollea M.R., Fanelli F.R. (2009) Malnutrition and wasting in renal disease, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. **12**, 378–383. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832c7ae1>
8. Тийс Р.П., Осипова Л.П. (2022) Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. **21**(1), 14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>
9. Fernández-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Richart C., Ricart W. (2000) Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 1334–1339. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6555>
10. Braunersreuther V., Viviani G.L., Mach F., Montecucco F. (2012) Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* **18**(8), 727–735.
11. Coomes E.A., Haghbayan H. (2020) Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* **30**, 1–9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
12. Rodríguez-Hernández M.A., Carneros D., Núñez-Núñez M., Coca R., Baena R., López-Ruiz G.M., Cano-Serrano M.E., Martínez-Tellería A., Fuentes-López A., Praena-Fernandez J.M., Garbers C., Hernández-Quero J., García F., Rose-John S., Bustos M. (2022) Identification of IL-6 signalling components as predictors of severity and outcome in COVID-19. *Front. Immunol.* **13**, 891456. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891456>
13. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali M., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* **102**, 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>
14. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D., Humphries S.E. (2001) Interleukin-6 gene –174G>C and –572G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass sur-

- gery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **21**, 1458–1463.
<https://doi.org/10.1161/hq0901.094280>
15. Zhang G., Zhou B., Wang W., Zhang M., Zhao Y., Wang Z., Yang L., Zhai J., Feng C.G., Wang J., Chen X. (2012) A functional single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene encoding interleukin 6 is associated with susceptibility to tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **205**, 1697–1704.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jis266>
 16. Wang X., Zhenghui Yan Zh., Ye Q. (2019) Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to liver diseases. *Medicine* (Baltimore). **98**, e18408.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018408>
 17. Wang H., Caishuang Pang C., Zeng N., Wan Ch., Shen Y., Wen F. (2017) Association between the IL-6 gene polymorphism and tuberculosis risk: a meta-analysis. *Infect. Drug Resist.* **10**, 445–454.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S144296>
 18. Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Поленок Е.Г., Магати́на А.Д., Титов В.А., Рагожина С.Е., Вафин И.А., Романова Е.Л., Глушков А.Н. (2018) Ассоциации полиморфизма в генах цитокинов с риском плоскоклеточного рака легкого у мужчин в зависимости от длительности курения. *Экологическая генетика.* **16**, 60–69.
<https://doi.org/10.17816/ecogen16160-69>
 19. Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андрюшина Н.А., Воевода М.И. (2018) Полиморфизм генов воспалительных цитокинов IL6 и IL1B у пациентов с раком желудка в клиническом исследовании “случай-контроль.” *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* **4**(152), 9–17.
 20. Hefler L.A., Grimm C., Ackermann S., Malur S., Radjabi-Rahat A.R., Leodolter S., Beckmann M.W., Zeillinger R., Koelbl H., Tempfer C.B. (2003) An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer. *Cancer Res.* **63**, 3066–3068.
 21. Кан Н.Е., Сироткина Е.А., Тютюнник В.Л., Донников А.Е., Быстрицкий А.А., Кадочникова В.В., Маркелова Е.Г., Курчакова Т.А., Вересова А.А. (2015) Диагностическая роль клинических и молекулярно-генетических предикторов внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология.* **4**, 44–49.
 22. Эркинова С.А., Киселев В.С., Стрельников Н.В., Орлов К.Ю., Дубовой А.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. (2016) Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с развитием артериовенозных мальформаций. *Технологии живых систем.* **13**(6), 62–66.
 23. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., Gieger C., Grallert H., Wolford J. K., Langer B., Thorand B., Klopp N., Hamid Y.H., Pedersen O., Hansen T., Lyssenko V., Groop L., Meisinger C., Döring A., Löwel H., Lieb W., Hengstenberg C., Rathmann W., Martin S., Stephens J.W., Ireland H., Mather H., Miller G.J., Stringham H.M., Boehnke M., Tuomilehto J., Boeing H., Möhlig M., Spranger J., Pfeiffer A., Wernstedt I., Niklason A., López-Bermejo A., Fernández-Real J.M., Hanson R.L., Gallart L., Vendrell J., Tsiavou A., Hatzigelaki E., Humphries S.E., Wichmann H.E., Herder C., Illig T. (2006) *IL6* gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants’ data from 21 studies. *Diabetes.* **55**(10), 2915–2921.
<https://doi.org/10.2337/db06-0600>
 24. Свечникова Е.В., Спицына А.В., Немчанинова О.Б., Лыкова С.Г., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. (2018) Общие генетические аспекты псориаза и сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский альманах.* **3**, 124–127.
 25. Akinyemi R., Arnett D.K., Tiwari H.K., Ovbiagele B., Sarfo F., Srinivasasainagendra V., Irvin M.R., Adeoye A., Perry R.T., Akpalu A., Jenkins C., Owolabi L., Obiako R., Wahab K., Sanya E., Komolafe M., Fawale M., Adebayo P., Osaigbovo G., Sunmonu T., Olowoyo P., Chukwuonye I., Obiabo Y., Akpa O., Melikam S., Saulson R., Kalaria R., Ogunniyi A., Owolabi M., SIREN Investigators (2017) Interleukin-6 (*IL-6*) rs1800796 and cyclin dependent kinase inhibitor (*CDKN2A/CDKN2B*) rs2383207 are associated with ischemic stroke in indigenous West African men. *J. Neurol. Sci.* **15**(379), 229–235.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.046>
 26. Peng X., Shi J., Sun W., Ruan X., Guo Y., Zhao L., Wang J., Li B. (2018) Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget.* **5**, 12351–12364.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.24033>
 27. Capurso C., Solfrizzi V., D’Introno A., Colacicco A.M., Capurso S.A., Capurso A., Panza F. (2004) Interleukin 6 –174G/C promoter gene polymorphism and sporadic Alzheimer’s disease: geographic allele and genotype variations in Europe. *Exp. Gerontol.* **39**, 1567–1573.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.07.006>
 28. Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С., Валова Я.В., Нурғалиева А.Х., Валиев Р.Р., Романова А.Р., Фатиханова Р.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К. (2019) Роль полиморфных вариантов генов иммунного ответа и воспаления в патогенезе рака яичников у женщин разного этнического происхождения. *Медицинская генетика.* **18**(10), 10–20.
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.10.10-20>
 29. Carulli L., Canedi I., Rondinella S., Lombardini S., Ganazzi D., Fargion S., De Palma M., Lonardo A., Ricchi M., Bertolotti M., Carulli N., Loria P. (2009) Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6 –174G/C polymorphism associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig. Liver Dis.* **41**, 823–828.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.03.005>
 30. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П. (2016) Экспрессия генов каспаз 3, 6, 8 и 9 в лейкоцитах периферической крови и концентрация IL-6 и TNF-α в плазме крови у носителей разных геноти-

- пов по полиморфному маркеру –174G>C гена *IL6*, ассоциированному с риском развития неалкогольного стеатогепатита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. **162**(9), 356–361.
31. Бен Салха М., Репина Н.Б., Дмитриева М.Н. (2018) Методы диагностики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у женщин с хронической тазовой болью на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Вестник Авиценны*. **20**(1), 13–19.
<https://doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-13-19>
 32. Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н., Айдагулова С.В., Воевода М.И. (2022) Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. **21**(1), 6–13.
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>
 33. Топчиева Л.В., Курбатова И.В., Дуданова О.П., Соколовская А.А., Шиповская А.А. (2017) Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (*TNF*, *IL6*) и их рецепторов (*TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL6R*) и неалкогольная жировая болезнь печени. *Труды Карельского научного центра РАН*. **5**, 3–22.
<https://doi.org/10.17076/eb568>
 34. Borinskaya S.A., Gureev A.S., Orlova A.A., Sanina E.D., Kim A.A., Gasemianrodsari F., Shirmanov V.I., Balanovsky O.P., Rebrikov D.V., Koshechkin A.V., Yanovsky N.K. (2013) Allele frequency distributions of –174G/C polymorphism in regulatory region of interleukin 6 gene (*IL6*) in Russian and worldwide populations. *Russ. J. Genet.* **49**(1), 98–109.
<https://doi.org/10.7868/S0016675813010037>
 35. The 1000 Genomes Project Consortium. (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. **491**, 56–65.
<https://doi.org/10.1038/nature11632>
 36. Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. (2017) Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. **27**(3), 27–33.
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33>
 37. Минушкина Л.О., Асейчева О.Ю., Кочкина М.С., Никитин А.Г., Затейщиков Д.А. (2017) Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. **23**(2), 103–111.
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111>
 38. Зотова И.В., Бровкина А.Н., Фаттахова Э.Н., Никитина А.Н., Носиков В.В., Бражник В.А., Затейщиков Д.А. (2015) Генетический полиморфизм факторов системы воспаления, ассоциированные с тромбоемболическими осложнениями мерцательной аритмии. *Российский кардиологический журн.* **20**(10), 35–41.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-35-41201>
 39. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd edition). Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1626 p.
 40. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Bragin A.O., Filipenko M.L. (2019) Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilov J. Genet. Breed.* **23**(8), 1011–1019.
<https://doi.org/10.18699/VJ19.578>
 41. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. (2022) Полиморфизм гена *TCF7L2* в популяциях пяти этносов Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. **26**(2), 188–195.
<https://doi.org/10.18699/VJGB-22-23>
 42. Murray D.R., Schaller M. (2010) Historical prevalence of infectious diseases within 230 geopolitical regions: a tool for investigating origins of culture. *J. Cross-Cultural Psychol.* **1**, 99–108.
<https://doi.org/10.1177/0022022109349510>
 43. Cole S.W., Arevalo J.M., Manu K., Telzer E.H., Kiang L., Bower J.E., Irwin M.R., Fuligni A.J. (2011) Antagonistic pleiotropy at the human *IL6* promoter confers genetic resilience to the pro-inflammatory effects of adverse social conditions in adolescence. *Dev. Psychol.* **47**, 1173–1180.
<https://doi.org/10.1037/a0023871>

Increased Frequencies of –174G and –572C *IL6* Alleles in Populations of Indigenous Peoples of Siberia Compared to Russians

L. E. Tabikhanova^{1, *}, L. P. Osipova¹, T. V. Churkina¹, S. S. Kovalev¹,
M. L. Filipenko², and E. N. Voronina²

¹The Federal Reserch Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russian

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russian

*e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

The study of immune response and inflammation gene polymorphism in a genogeographic context is a relevant direction in the study of human populations. Here, in the indigenous populations of Siberia the frequen-

cies of polymorphic variants –174G/C (rs1800795) и –572C/G (rs1800796) of the *IL6* gene encoding the proinflammatory cytokine IL-6 were determined. For the first time, it was shown that the frequencies of –174G and –572C alleles, which determine increased inflammatory response and also associated with several diseases were statistically significantly higher in ethnic groups of Buryats, Teleuts, Yakuts, Dolgans and Tuvinians than in Russians living in Siberia. These values were in the intermediate position between those in European and East-Asian groups. We suppose the adaptive role of these *IL6* genetic variants in the human settlement from Africa to the Eurasian continent. However, due to the departure from the traditional way of life and increasing anthropogenic environmental pollution, the risk of diseases whose pathogenesis is based on inflammation in indigenous Siberian populations is probably increased.

Keywords: cytokines, *IL6*, genetic polymorphism, rs1800795, rs1800796, real-time PCR, Siberian indigenous peoples, Buryats, Teleuts, Yakuts, Dolgans, Tuvinians, Russians