

Арктика и Север. 2024. № 56. С. 210–231.

Научная статья

УДК [616-00:575.113](=511.2)(=512.1)(985)(045)

DOI: <https://doi.org/10.37482/issn2221-2698.2024.56.210>

## Полиморфные варианты генов цитокинов в популяциях Арктической зоны России: предрасположенность к заболеваниям

Афоничева Ксения Васильевна<sup>1</sup>, младший научный сотрудник

Каспаров Эдуард Вильямович<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Марченко Ирина Владимировна<sup>3</sup>, младший научный сотрудник

Смольникова Марина Викторовна<sup>4✉</sup>, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Партизана Железняка, 3г, Красноярск, Россия

<sup>1</sup> kseniya.kopylova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5006-0429>

<sup>2</sup> impn@impn.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

<sup>3</sup> sonessoundfordj@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9795-2056>

<sup>4</sup> smarinv@yandex.ru ✉, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>

**Аннотация.** Стратегия развития Арктической зоны России направлена в первую очередь на повышение качества жизни населения Арктики, его здоровьесбережение и снижение заболеваемости. Климатогеографические условия Арктической зоны экстремально дискомфортны для проживания и являются причиной развития ряда заболеваний, а также полисиндрома «северного стресса». Кроме этого, на население Арктики воздействуют стойкие органические загрязнители, попадающие в организм с традиционным рационом питания и способствующие развитию в том числе онкологических заболеваний посредством подавления функций иммунной системы. Одними из основных медиаторов иммунной системы являются цитокины — белки, кодируемые генами с высокой степенью полиморфности, ответственные за характер течения воспалительных процессов, за эффективность защитных функций организма в ответ на инфекции и развитие онкологического процесса. В работе изучено распределение полиморфизмов в генах цитокинов, продуцируемых разными типами клеток иммунной системы (rs2069762 *IL2*, rs2243250 *IL4*, rs2069812 *IL5*, rs1800872 *IL10*, rs1800925 *IL13*, rs2275913 *IL17A*, rs7044343 *IL33*) в популяциях ненцев, долган-нганасан и славян. Анализ результатов показал, что частота генотипов TG и GG rs2069762 *IL2*, генотипа CT rs2243250 *IL4*, генотипа CT rs2069812 *IL5*, генотипа TG rs1800872 *IL10*, генотипа CC rs1800925 *IL13*, генотипа GA rs2275913 *IL17A*, генотипа CC rs7044343 *IL33* значимо выше в арктических популяциях по сравнению со славянами, и может являться потенциальным генетическим маркером развития заболеваний. Изученные мутации ассоциированы с уровнем экспрессии соответствующих цитокинов и их продукцией, что влечёт за собой изменение функционирования цитокиновой сети. Можно заключить, что коренные жители российской Арктики обладают генетически детерминированным быстрым развитием иммунных реакций, протекции к развитию аллергических заболеваний и устойчивостью к образованию злокачественных опухолей по сравнению со славянами, то есть пришлым населением.

**Ключевые слова:** Арктика, ненцы, долганы, воспаление, онкология, цитокины, полиморфизм генов

\* © Афоничева К.В., Каспаров Э.В., Марченко И.В., Смольникова М.В., 2024

Для цитирования: Афоничева К.В., Каспаров Э.В., Марченко И.В., Смольникова М.В. Полиморфные варианты генов цитокинов в популяциях Арктической зоны России: предрасположенность к заболеваниям // Арктика и Север. 2024. № 56. С. 210–231. DOI: <https://doi.org/10.37482/issn2221-2698.2024.56.210>

For citation: Afonicheva K.V., Kasparov E.V., Marchenko I.V., Smolnikova M.V. Polymorphic Variants of Cytokine Genes in Populations of the Arctic Zone of Russia: Predisposition to Diseases. *Arktika i Sever* [Arctic and North], 2024, no. 56, pp. 210–231. DOI: <https://doi.org/10.37482/issn2221-2698.2024.56.210>



Статья опубликована в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## Polymorphic Variants of Cytokine Genes in Populations of the Arctic Zone of Russia: Predisposition to Diseases

**Kseniya V. Afonicheva**<sup>1</sup>, Research Assistant  
**Eduard V. Kasparov**<sup>2</sup>, Dr. Sci. (Med.), Professor  
**Irina V. Marchenko**<sup>3</sup>, Research Assistant  
**Marina V. Smolnikova**<sup>4</sup>✉, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS”, ul. Partizana Zheleznyaka, 3g, Krasnoyarsk, Russia  
<sup>1</sup> kseniya.kopylova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5006-0429>  
<sup>2</sup> impn@impn.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>  
<sup>3</sup> sonessoundfordj@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9795-2056>  
<sup>4</sup> smarinv@yandex.ru ✉, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>

**Abstract.** The strategy for the development of the Arctic zone of Russia is primarily aimed at improving the quality of life of the Arctic population, health saving and reducing morbidity. The climatic and geographical conditions of the Arctic zone are extremely uncomfortable for living and cause the development of a number of diseases, as well as the polysyndrome of “northern stress”. Moreover, the Arctic population is affected by persistent organic pollutants that enter the body through a traditional diet and contribute to the development of oncological diseases by suppressing the functions of the immune system. Cytokines — proteins encoded by genes with a high degree of polymorphism, responsible for the nature of inflammatory processes, for the effectiveness of defense functions of the body in response to infections and the oncological process development — are one of the main mediators of the immune system. The distribution of polymorphisms in the cytokine genes produced by different types of cells of immune system (rs2069762 *IL2*, rs2243250 *IL4*, rs2069812 *IL5*, rs1800872 *IL10*, rs1800925 *IL13*, rs2275913 *IL17A*, rs7044343 *IL33*) in the populations of Nenets, Dolgan-Ngasans and Slavs was studied. Analysis of the results showed that the frequency of TG and GG genotypes rs2069762 *IL2*, CT genotype rs2243250 *IL4*, CT genotype rs2069812 *IL5*, TG genotype rs1800872 *IL10*, CC genotype rs1800925 *IL13*, GA genotype rs2275913 *IL17A*, CC rs7044343 *IL33* genotype is significantly higher in Arctic populations compared to Slavs, and may be a potential genetic marker of disease development. The studied mutations are associated with the expression level of the corresponding cytokines and their production, which entails changes in the functioning of the cytokine network. It can be concluded that the indigenous inhabitants of the Russian Arctic have genetically determined rapid development of immune reactions, protection to the development of allergic diseases and resistance to the formation of malignant tumours in comparison with Slavs, i.e. the immigrant population.

**Keywords:** Arctic, Nenets, Dolgans, inflammation, oncology, cytokines, gene polymorphism

### Введение

Согласно межгосударственной организации «Арктический совет», созданной с целью обеспечения сотрудничества в области охраны окружающей среды и устойчивого развития приполярных регионов, Арктика представляет собой территорию восьми стран-участников: России, Дании, Исландии, Канады, Норвегии, США, Финляндии, Швеции. Население Арктики составляет около 4 миллионов человек, из них коренные народы составляют лишь около 10% всего арктического населения. Среди них саамы региона Сапми (приполярные территории Финляндии, Швеции, Норвегии и России), алеуты, инуиаты (инуиты) и юпики на Аляске, инувиялуиты (инуиты) в Канаде, калаалиты (инуиты) в Гренландии и многие другие<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Arctic Review. Indigenous Peoples in the Arctic. URL: <https://arctic.review/people/indigenous-peoples/> (дата обращения: 23.06.2023).

В Арктическую зону РФ (АЗРФ) или российскую Арктику входят все районы Мурманской области, Ненецкого, Ямало-Ненецкого и Чукотского автономных округов, 6 муниципалитетов республики Карелия, 4 района республики Коми и Красноярского края, 9 муниципалитетов Архангельской области и 13 районов республики Саха (Якутия). В российской Арктике проживает 2,5 миллиона граждан, из них 82,5 тыс. представителей коренных малочисленных народов: ненцы, чукчи, ханты, эвены, эвенки, селькупы, саамы, эскимосы, долганы, чуванцы, кеты, нганасаны, юкагиры, энцы, манси, вепсы, коряки, ительмены, кереки<sup>2</sup>. Коренные общины российской Арктики составляют меньшинство населения Мурманской области России, Ненецкого автономного округа и Ямало-Ненецкого автономного округа, подавляющее большинство жителей этих районов представлено славянскими мигрантами, которые приехали для работы в различных отраслях добывающей промышленности.

Тема изменения окружающей среды на сегодняшний день стала крайне актуальна в связи с её прямым и косвенным влиянием на живые организмы, в том числе на человека. Население Арктики остро нуждается в повышении адаптации и сохранению психического и физического здоровья. В связи с высоким уровнем потенциала для успешного экономического развития Арктических зон РФ требуется изучение особенностей подверженности к заболеваемости сообществ Арктики с целью их здоровьесбережения и наращивания потенциала АЗРФ.

### ***Климатогеографические условия проживания в Арктике и особенности развития заболеваний у жителей Арктических регионов***

Арктическая зона отличается экстремально дискомфортными условиями для проживания. Совокупность неблагоприятных климатогеографических факторов Арктических регионов является причиной развития полисиндрома «северного стресса», патогенез которого включает в себя иммунную недостаточность, гиперкоагуляцию крови, нарушения гомеостаза и многое другое [1, Рейс Ж., Зайцева Н.В., Спенсер П., с. 21–38; 2, Хаснулин В.И., Хаснулин П.В., с. 3–11]. Кроме этого, существует «синдром географической широты», впервые описанный в 1991 г. Гундаровым и Зильбертом, который заключается в увеличении показателей заболеваемости и смертности населения по мере удаления стран от экватора [3, Солонин Ю. Г., с. 228–239].

На организм человека в условиях Арктики воздействуют низкая температура, колебания геомагнитного поля, а также фотопериодические изменения [4, Терещенко П.С., Петров В.Н., с. 145–150]. Население арктических регионов сталкивается с ускорением процессов старения и увеличенной заболеваемостью инфекционными и хроническими болезнями [5, Никанов А.Н., Дорофеев В.М., Талыкова Л.В., Стурлис Н.В., Гуцин И.В., с. 20–27]. Изменение температуры окружающей среды обуславливает изменение температуры тела человека в

<sup>2</sup> Тишков В. Коренные народы российской Арктики: история, современный статус, перспективы. URL: <https://russiancouncil.ru/analytics-and-comments/comments/korennye-narody-rossiyskoy-arktiki-istoriya-sovremennyy-stat/> (дата обращения: 23.06.2023).

результате колебаний теплообменных процессов. Сильный ветер может выступать в качестве фактора, провоцирующего развитие гипертонического криза и нарушений кровообращения в головном мозге, а повышенная влажность — обострений заболевания органов дыхательной системы [1, Рейс Ж., Зайцева Н.В., Спенсер П., с. 21–38]. Колебания геомагнитного поля и атмосферного давления обуславливают перепады артериального давления и, как следствие, нарушения работы сердечно-сосудистой системы [1, Рейс Ж., Зайцева Н.В., Спенсер П., с. 21–38].

Кроме этого, ввиду наличия на Севере полярной ночи, организм человека подвергается сбою циркадных ритмов, что приводит к нарушению цикла сна — бодрствования. Это обусловлено отсутствием естественной продукции мелатонина — основного гормона шишковидной железы (эпифиза), проявляющего антиоксидантную активность и регулирующего циркадные ритмы. Патогенез множества заболеваний жителей Арктики (например, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и др.) включает в себя в том числе выработку активных форм кислорода (АФК) и, соответственно, развитие оксидативного стресса. Имеются основания предполагать, что мелатонин является одним из патогенетических компонентов широкого круга заболеваний (артериальная гипертензия, коронарная патология и т.д.) [4, Терещенко П. С., Петров В.Н., с. 145–150]. Обработка мелатонином животных, которые были инфицированы респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), приводящим к развитию бронхоолита, способствовала снижению генерации АФК и нормализации уровней супероксиддисмутазы и глутатиона в легких [6, Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M., с. 8638–8683]. Исследования, посвященные связи мелатонина с иммунитетом показывают, что повышенные дозы данного гормона обуславливают устойчивость живых организмов к развитию инфекционных и вирусных заболеваний [7, Bonilla E., Valero-Fuenmayor N., Pons H., Chacín-Bonilla L., с. 430–434]. Таким образом, жители Арктических территорий имеют большую подверженность к ряду заболеваний в связи с коротким световым днем.

Помимо этого, показана роль мелатонина в модулировании иммунного ответа и способности влиять на выработку цитокинов [8, Lin G.J., Huang S.H., Chen S. J., Wang C.H., Chang D.M., Sytwu H.K., с. 11742–11766]. Лечение мелатонином инфицированных высокопатогенным вирусом гриппа А приводит к уменьшению популяции лимфоцитов CD4<sup>+</sup> Th1, увеличению экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10 и подавлению продукции TNF-α, вырабатываемого CD8<sup>+</sup> Т-клетками [9, Silvestri M., Rossi G.A., с. 61]. Кроме этого, показано применение мелатонина как фактора, ослабляющего развитие цитокинового шторма при COVID-19 и способствующего развитию адаптивного иммунного ответа.

В зависимости от района люди, проживающие на Севере, страдают нарушениями метаболических процессов, выражающимися в повышенных концентрациях в крови креатини-

на, малонового диальдегида (МД) и лактата<sup>3</sup>. Повышенный уровень креатинина в крови свидетельствует о снижении функции почек или их хроническом поражении [10, Tremblay R., с. 735–740]. Эндогенный МД выступает в качестве маркера окислительного (оксидативного) стресса; его повышенный уровень отмечается при онкологических заболеваниях лёгких и хронических патологиях почек [11, Moreto F., de Oliveira E.P., Manda R.M., Burini R.C., с. 505368]. Повышенный уровень лактата в крови лиц, населяющих в том числе Арктическую зону, приводит к развитию лактацидоза, который способствует уменьшению снабжения тканей кислородом, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на насыщении клеток кислородом и приводит к снижению их функциональной активности. Нарушения метаболических процессов приводят к развитию таких заболеваний, как гипертония, деменция, онкологии, поликистоз яичников, диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и др., что в свою очередь приводит к сокращению работоспособного возраста и увеличению смертности населения [12, Guerrero R.B., Salazar D., Tanpaiboon P., с. 470].

Отчёты Программы Арктического Мониторинга и Оценки (АМАП) представляют собой обобщение результатов исследований стойких органических загрязнителей в циркумполярных регионах. Изучение влияния СОЗ на организм человека происходит в разных районах Российской Арктики (Мурманской и Камчатской областях, Чукотском, Ненецком, Таймырском автономных округах), Северных районах Норвегии, Финляндии, Швеции, Канаде, в Гренландии и на Фарерских островах [3, Солонин Ю.Г., с. 228–239]. Помимо дискомфортных климатогеографических параметров население Арктики находится под воздействием стойких органических загрязнителей (СОЗ) и металлов. Некоторые источники загрязнения являются местными (например, добыча полезных ископаемых), однако большая часть контаминирующих веществ попадает в Арктическую зону путём переноса воздушных и океанических течений. К СОЗ — соединениям, устойчивым к разложению под действием фотолитических, биологических и химических процессов, относятся промышленные химикаты, некоторые растворители, продукты фармацевтического производства, пестициды и инсектициды<sup>4</sup>.

Ввиду особенностей поведения коренных народов существует несколько маршрутов проникновения загрязнителей в организм. Во-первых, коренное население Арктики использует в пищу морских млекопитающих как компонент традиционных и национальных рационов питания, вследствие чего подвергается воздействию загрязняющих веществ, которые в результате биомагнификации накапливаются и концентрируются в тканях организмов по мере их продвижения по пищевым сетям<sup>5</sup> [13, Dudarev A.A., Odland J.O., с. 11951]. Во-вторых, повсеместным в арктических регионах является употребление сырой воды, которая

<sup>3</sup> Совет Федерации. Проблемы Севера и Арктики Российской Федерации. URL: <http://council.gov.ru/media/files/41d44f243cef107baf4f.pdf> (дата обращения: 09.06.2023).

<sup>4</sup> Secretariat of the Stockholm Convention. Stockholm Convention. URL: <https://www.pops.int/default.aspx> (дата обращения: 14.06.2023).

<sup>5</sup> Arctic Monitoring and Assessment Programme. AMAP and the Arctic Council. URL: <https://www.amap.no/> (дата обращения: 09.06.2023).

может быть источником химического и биологического загрязнения. Таким образом, пищевые предпочтения и традиционный образ жизни арктических народов способствует проникновению в организм загрязняющих веществ разных типов, в том числе СО<sub>2</sub>. Доказано, что СО<sub>2</sub> негативно влияет на органы живых организмов, способствуя, в том числе, подавлению функций иммунной системы, развитию нейроэндокринных нарушений и снижению плотности костной ткани <sup>6</sup> [6, Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M., с. 8638–8683]. В традиционной диете жителей арктических регионов доля жиров составляет до 85% общей калорийности, что обуславливают высокий уровень кетогенеза, при котором отсутствует необходимость в высокой активности ферментов, катализирующих процессы окисления жирных кислот. Для жителей коренных народов Арктики характерно наличие мутации Р479L в гене карнитин пальмитоилтрансферазы 1А (PT1A), которая является защитным фактором от чрезмерно высоких уровней окисдации жирных кислот в условиях избыточного поступления в организм жиров. Однако в современных условиях, когда диета коренных народов Арктики изменилась в направлении увеличения углеводов и снижения жиров, описанный защитный механизм в сочетании с инфекциями может приводит к гипокетонемической гипогликемии с высоким риском младенческой смертности [14, Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., с. 145–149]. Кроме этого, авторами нескольких исследований было установлено, что носители данной мутации отличаются тяжёлым течением различных инфекций, ожирением, диабетом 2-го типа и осложнённым течением беременности [15, Gessner B.D., Wood T., Johnson M.A., Richards C.S., Koeller D.M., с. 933–939].

Из вышеперечисленного очевидно, что существуют различия в уровне заболеваемости между жителями Арктической зоны РФ и населением средней полосы. Так, например, выявлено, что у жителей г. Апатиты и г. Кировска Мурманской области, расположенных за Полярным кругом, частота заболеваемости болезнями мочеполовой системы в 2,4–2,6 раза выше, чем у жителей г. Серпухова Московской области, относящегося к средней полосе России [4, Терещенко П.С., Петров В.Н., с. 145–150]. В группу таких заболеваний в основном входят воспалительные процессы органов половой системы и почек.

### ***Факторы, оказывающие влияние на воспалительные процессы и иммунную систему населения Арктики***

Воспаление представляет собой генетически запрограммированную реакцию организма на различные повреждения. Развитие воспалительного процесса происходит локально, однако в этот процесс вовлечены многие системы органов, преимущественно иммунная и нейроэндокринная.

Течение воспалительных процессов у населения Арктики имеет специфические особенности. Так, например, показано преобладание деструктивных процессов (некротические

---

<sup>6</sup>

Permafrost thaw: it's complicated.  
URL: [https://www.esa.int/Applications/Observing\\_the\\_Earth/FutureEO/Permafrost\\_thaw\\_it\\_s\\_complicated](https://www.esa.int/Applications/Observing_the_Earth/FutureEO/Permafrost_thaw_it_s_complicated) (дата обращения: 15.06.2023).

изменения, клеточная гибель), в результате которых происходит увеличение продолжительности заболеваний и более частый переход в хроническую стадию. Распространенные среди жителей Севера заболевания органов дыхания (функциональные изменения респираторной системы, бронхиальная астма) характеризуются более частыми обострениями, высоким риском развития дыхательной недостаточности (ДН) и появления «лёгочного сердца», чем в среднем по РФ [5, Никанов А.Н., Дорофеев В.М., Талыкова Л.В., с. 20–27].

Неблагоприятные факторы среды, воздействию которых подвергаются жители Арктики, способствуют снижению функций организма, приводя к повышенному риску развития заболеваний, которые, в том числе, обусловлены состоянием иммунной системы. Характерная для арктических регионов фотопериодичность вызывает значительные изменения параметров иммунной системы. Во время полярного дня наблюдается резкое усиление фагоцитарной активности и образования антител, что обуславливает аномально высокие уровни сывороточных иммуноглобулинов и их комплексов, что, в свою очередь, увеличивает риск развития патологий сердечно-сосудистой и бронхолёгочной систем. Напротив, во время полярной ночи наблюдается резкое снижение уровня Т-лимфоцитов, фагоцитарной защиты и эритропоэза. Кроме того, у жителей Арктических регионов в период полярной ночи регистрируются высокие по сравнению с нормальными концентрации аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее значительно повышение аутоантител по отношению к ДНК, кардиолипину, фосфолипидам и аутогемагглютинином [16, Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N., Popkova V.A., Lobanov A.A., Andronov S.V., Popov A.I., с. 179–184].

Ввиду проживания человека в условиях высотных широт в системе крови наблюдаются отклонения от нормальных показателей, такие как анемизация вследствие дефицита железа и снижение количества лейкоцитов, в результате чего происходит увеличение восприимчивости к инфекционным заболеваниям (вирусные гепатиты, хламидиоз, туберкулёз и др.). Такое нарушение работы иммунной системы у населения Севера обуславливает развитие функционального иммунодефицита, при котором наблюдается уменьшение числа Т-хелперов и Т-супрессоров на 10–15%<sup>7</sup>.

По данным исследований рабочей группы Арктического совета, различные загрязняющие вещества — металлы, CO<sub>2</sub>, перфторалкильные и полифторалкильные соединения (ПФАС) — могут оказывать иммуносупрессивные эффекты на иммунную систему, включая повышенный риск развития таких патологических состояний, как аллергия, бронхиальная астма и других хронических заболеваний, связанных с воспалением. Кроме того, воздействие ПФАС может снижать эффективность вакцин против столбняка и дифтерии, что указывает на общее ослабление иммунной системы.

Показано, что ультрадисперсные частицы, присутствующие в воздухе, оказывают влияние на воспалительные процессы в организме. В частности, они обладают способностью к

<sup>7</sup> Ovechkina E., Ovechkin F. Патология человека в условиях севера России. URL: <https://papers.ssrn.com/abstract=3930766> (дата обращения: 09.06.2023).

продуцированию активных форм кислорода при взаимодействии с клетками живых организмов, что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, IL-8, интерферонов, хемокинов и др.), которые в результате развития воспалительного ответа эффективно разрушают патогены<sup>8</sup>.

Значительное колебание содержания клеток и, соответственно, функционирования иммунной системы приводит к увеличению заболеваемости инфекционного, онкологического и аутоиммунного профилей. В частности, дисбаланс уровня цитокинов — белков, секретируемых клетками иммунной системы, обеспечивающих межклеточные взаимодействия, — приводит к несостоятельности воспалительных реакций и затяжному течению заболеваний.

Цитокины играют одну из основных ролей в системе функционирования иммунитета и развитии воспалительного процесса, уровень данных белков и закономерности их функционирования генетически детерминированы.

Гены цитокинов характеризуются полиморфизмом, ассоциированным с изменением уровня экспрессии, и, соответственно, уровнем продукции белка, отражающего, в том числе, наличие воспалительных процессов в организме. Высокое распространение имеют однонуклеотидные замены в регуляторных участках генов цитокинов (SNP, single nucleotide polymorphism), оказывающие влияние на продукцию и функционирование белка.

Распределение полиморфизмов цитокинов отличается в разных популяциях мира, поэтому изучение распространённости полиморфных вариантов генов цитокинов является актуальным для того, чтобы иметь возможность прогнозировать развитие и течение заболеваний в определённой популяции.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение распределения аллельных вариантов и генотипов генов цитокинов, продуцируемых различными клетками иммунной системы (*IL2*, *IL4*, *IL5*, *IL10*, *IL13*, *IL17A*, *IL33*), в популяциях российской Арктики (ненцы, долганы-нганасаны).

### **Материалы и методы**

Выборка представителей популяций Арктических территорий Красноярского края и г. Красноярска составляла 454 образца, из которых 171 образец был получен от лиц, проживающих в сёлах с преобладающим ненецким населением; 112 — от проживающих в сёлах с преимущественно долгано-нганасанским населением; 171 — от новорождённых г. Красноярска славянского происхождения. ДНК выделяли из сухих пятен крови сорбентным методом. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов в промоторных регионах генов цитокинов (*rs2069762* гена *IL2*, *rs2243250* гена *IL4*, *rs2069812* гена *IL5*, *rs1800872* гена *IL10*, *rs1800925* гена *IL13*, *rs2275913* гена *IL17A*) и в интроне 5 (*rs7044343* гена *IL33*) проводили

<sup>8</sup> Дядик В.В., Маслобоев В.А., Никанов А.Н. Оценка влияния промышленного загрязнения атмосферного воздуха микрочастицами на здоровье населения Арктического региона (на примере Мурманской области). URL: <https://rio.ksc.ru/data/documents/dyadik-2022.pdf> (дата обращения: 09.06.2023).



с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на приборе «Rotor-Gene 6000» (Qiagen, Германия) и применением флуоресцентных зондов (ООО «ДНК-синтез», Россия).

Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера (№ 9 от 8.09.2014). От родителей или законных представителей всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Сравнение частоты аллелей и генотипов между группами проводили с помощью онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/>). Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга было проверено с использованием  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В результате анализа частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs2069762 гена *IL2* показано, что гетерозиготный генотип TG чаще встречается в популяции ненцев относительно славян (59,1% против 43,3%). Гомозиготный генотип GG исследуемого полиморфизма наиболее распространён в популяциях долган-нганасан и ненцев по сравнению со славянами (26,8% и 19,9% против 11,1%). Частота минорного аллеля G исследуемого полиморфизма у ненцев и долган-нганасан соотносится с частотой распространённости в популяции южных азиатов по данным ресурса ensemble.org (49,4%, 51,8% и 50,0% соответственно), а в красноярской популяции — с мировой популяцией европеоидов (32,7% и 29,0% соответственно) (табл. 1).

Установлено, что частота встречаемости генотипа СТ полиморфизма rs2243250 гена *IL4* ниже у славян, чем у ненцев и долган-нганасан (36,3% против 54,4% и 55,4% соответственно). Выявлено, что гомозиготный генотип ТТ исследуемого полиморфизма встречается реже у славян, чем у ненцев и долган-нганасан (7,0% против 25,7% и 23,2%).

Таблица 1

Частота генотипов и аллельных вариантов исследуемых полиморфизмов для разных популяций<sup>9</sup>

Генотип/ аллель	Ненцы n = 171 (1)	Долганы- Нганасаны n = 112 (2)	Славяне n = 171 (3)	Европеоиды n = 503 (a)	Восточная Азия n = 504 (b)	Южная Азия n = 489 (c)	p	$\chi^2$
<b>rs2069762 (IL2)</b>								
<b>ТТ**</b>	21,0 (36)	23,2 (26)	45,6 (78)	49,0 (245)	46,0 (231)	23,9 (117)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 1b<0,001; 2b<0,001; 3c<0,001;	1,2=0,18; 1,3=23,21; 2,3=14,60;
<b>TG</b>	59,1 (101)	50,0 (56)	43,3 (74)	44,0 (222)	44,0 (221)	52,2 (255)	1,3=0,004; 1a<0,001; 1b<0,001; 3c=0,046;	1,2=2,25; 1,3=8,53; 2,3=1,23;

<sup>9</sup> Примечание: Знаком «\*» обозначен редкий аллель. Показаны результаты только с  $p < 0,05$ . Знаком «\*\*» отмечены генотипы, у носителей которых, согласно литературным данным, наблюдается повышенная продукция цитокина.

GG	19,9 (34)	26,8 (30)	11,1 (19)	7,0 (36)	10,0 (52)	23,9 (117)	1,3=0,026; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 1b=0,002; 2b<0,001; 3c<0,001;	1,2=1,84; 1,3=5,02; 2,3=11,61;
T	50,6 (173)	48,2 (108)	67,3 (230)	71,0 (712)	68,0 (683)	50,0 (489)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 1b<0,001;	1,2=0,30; 1,3=19,62; 2,3=20,39;
G*	49,4 (169)	51,8 (116)	32,7 (112)	29,0 (294)	32,0 (325)	50,0 (489)	2b<0,001; 3c<0,001;	
<b>rs2243250 (IL4)</b>								
CC	19,9 (34)	21,4 (24)	56,7 (97)	70,0 (353)	4,0 (21)	68,1 (333)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 3a=0,002; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c<0,001; 2c<0,001; 3c=0,008;	1,2=0,09; 1,3=49,11; 2,3=34,45;
CT	54,4 (93)	55,4 (62)	36,3 (62)	26,0 (131)	36,0 (181)	27,0 (132)	1,3<0,001; 2,3=0,002; 1a<0,001; 2a<0,001; 3a=0,011; 1b<0,001; 2b<0,001; 2c<0,001; 3c=0,023;	1,2=0,03; 1,3=11,34; 2,3=10,03;
TT**	25,7 (44)	23,2 (26)	7,0 (12)	4,0 (19)	60,0 (302)	4,9 (24)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 3a=0,081; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c<0,001; 2c<0,001;	1,2=0,23; 1,3=21,87; 2,3=15,27;
C	47,1 (161)	49,1 (110)	74,9 (256)	83,0 (837)	22,0 (223)	82,0 (798)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c<0,001; 2c<0,001;	1,2=0,22; 1,3=55,44; 2,3=39,27;
T*	52,9 (181)	50,9 (114)	25,1 (86)	17,0 (169)	78,0 (785)	18,0 (180)	3c=0,008;	
<b>rs2069812 (IL5)</b>								
CC**	36,8 (63)	22,3 (25)	56,2 (96)	47,9 (241)	9,7 (49)	48,9 (239)	1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a=0,012; 2a<0,001; 1b=0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c=0,007; 2c<0,001;	1,2=6,66; 1,3=12,80; 2,3=31,62;
CT	46,8 (80)	52,7 (59)	33,9 (58)	41,4 (208)	44,5 (224)	41,1 (201)	1,3=0,016; 2,3=0,003; 2a=0,029; 3b=0,016; 2c=0,026;	1,2=0,94; 1,3=5,88; 2,3=8,87;

ТТ	16,4 (28)	25,0 (28)	9,9 (17)	10,7 (54)	45,8 (231)	10,0 (49)	2,3<0,001; 2a<0,001; 3a=0,771; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c=0,026; 2c<0,001;	1,2=3,17; 1,3=3,09; 2,3=11,48;
С	60,2 (206)	48,7 (109)	73,1 (250)	69,0 (690)	32,0 (322)	69,0 (679)	1,2=0,007; 1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a=0,005; 2a<0,001; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001;	1,2=7,34; 1,3=12,74; 2,3=34,85;
Т*	39,8 (136)	51,3 (115)	26,9 (92)	31,0 (316)	68,0 (686)	31,0 (299)	1c=0,002; 2c<0,001; 3c=0,201;	
<b>rs1800872 (IL10)</b>								
GG**	42,7 (73)	25,9 (29)	57,3 (98)	57,9 (291)	10,0 (50)	30,6 (149)	1,2=0,005; 1,3=0,007; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 3a=0,902; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c=0,004; 3c<0,001;	1,2=8,28; 1,3=7,31; 2,3=27,00;
TG	44,4 (76)	47,3 (53)	35,1 (60)	36,4 (183)	45,0 (227)	42,2 (232)	2,3=0,040; 2a=0,032; 3b=0,023; 3c=0,006;	1,2=0,23; 1,3=3,12; 2,3=4,22;
ТТ	12,9 (22)	26,8 (30)	7,6 (13)	5,7 (29)	45,0 (227)	22,2 (108)	1,2=0,004; 2,3<0,001; 1a=0,003; 2a<0,001; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 1c=0,010; 3c<0,001;	1,2=8,74; 1,3=2,58; 2,3=19,33;
G	64,9 (222)	49,6 (111)	74,9 (256)	76,0 (765)	32,0 (327)	54,0 (530)	1,2<0,001; 1,3=0,005; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001;	1,2=13,18; 1,3=8,03; 2,3=38,00;
Т*	35,1 (120)	50,4 (113)	25,1 (86)	24,0 (241)	68,0 (681)	46,0 (448)	1c<0,001; 3c<0,001;	
<b>rs1800925 (IL13)</b>								
CC	67,2 (115)	67,8 (76)	50,3 (86)	68,4 (344)	66,3 (334)	63,8 (312)	1,3=0,002; 2,3=0,004; 3a<0,001; 3b<0,001; 3c=0,002;	1,2=0,01; 1,3=10,15; 2,3=8,53;
СТ	32,2 (55)	25,9 (29)	42,7 (73)	27,6 (139)	31,9 (161)	32,3 (158)	1,3=0,045; 2,3=0,005; 3a<0,001; 3b=0,011; 3c=0,015;	1,2=1,27; 1,3=4,04; 2,3=8,28;
ТТ	0,6 (1)	6,3 (7)	7,0 (12)	4,0 (20)	1,8 (9)	3,9 (19)	1,2=0,005; 1,3=0,002; 1a=0,028; 2b=0,008; 3b<0,001; 1c=0,031; 3c=0,096;	1,2=7,91; 1,3=9,67; 2,3=0,06;

<b>C</b>	83,3 (285)	80,8 (181)	71,6 (245)	82,2 (827)	82,2 (829)	80,0 (782)	1,3<0,001; 2,3=0,014; 3a<0,001;	1,2=0,59; 1,3=13,41;
<b>T*</b>	16,7 (57)	19,2 (43)	28,4 (97)	17,8 (179)	17,8 (179)	20,0 (196)	3b<0,001; 3c=0,002;	2,3=6,11;
<b>rs2275913 (IL17A)</b>								
<b>GG</b>	43,3 (74)	48,2 (54)	49,7 (85)	38,8 (195)	25,6 (129)	40,7 (199)	3a=0,013; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b<0,001; 3c=0,041;	1,2=1,09; 1,3=1,42; 2,3=0,06;
<b>GA</b>	48,5 (83)	45,5 (51)	36,8 (63)	46,5 (234)	50,2 (253)	42,5 (208)	1,3=0,029; 3a=0,028; 3b=0,003;	1,2=0,24; 1,3=4,78; 2,3=2,12;
<b>AA**</b>	8,2 (14)	6,3 (7)	13,5 (23)	14,7 (74)	24,2 (122)	16,8 (82)	1a=0,029; 2a=0,017; 1b<0,001; 2b<0,001; 3b=0,004; 1c=0,007; 2c=0,005;	1,2=0,37; 1,3=2,45; 2,3=3,70;
<b>G</b>	67,5 (231)	71,0 (159)	68,1 (233)	62,0 (624)	50,7 (511)	62,0 (606)	2a=0,012; 3a=0,043; 1b<0,001;	1,2=0,75; 1,3=0,03; 2,3=0,52;
<b>A*</b>	32,5 (111)	29,0 (65)	31,9 (109)	38,0 (382)	49,3 (497)	38,0 (372)	2b<0,001; 3b<0,001; 2c=0,012; 3c=0,042;	
<b>rs7044343 (IL33)</b>								
<b>CC**</b>	33,3 (57)	21,4 (24)	11,1 (19)	12,7 (64)	19,0 (97)	18,8 (92)	1,2=0,031; 2,3=0,019; 1a<0,001; 2a=0,002; 1b<0,001; 3b=0,015; 1c<0,001; 3c=0,021;	1,2=4,69; 1,3=1,42; 2,3=5,59;
<b>CT</b>	52,6 (90)	57,2 (64)	55,6 (95)	47,9 (241)	49,0 (248)	47,3 (231)	1a=0,004; 3a<0,001; 3a<0,001;	1,2=0,55; 1,3=0,29; 2,3=0,07;
<b>TT</b>	14,1 (24)	21,4 (24)	33,3 (57)	39,4 (298)	32,0 (159)	33,9 (166)	1,2=0,041; 1,3<0,001; 2,3<0,001; 1a<0,001; 2a<0,001; 3a<0,001; 1b<0,001; 2b=0,035; 1c<0,001; 2c=0,011;	1,2=4,20; 1,3=17,62; 2,3=28,36;
<b>C</b>	59,6 (204)	50,0 (112)	38,9 (133)	36,7 (369)	43,8 (442)	42,0 (415)	1,2=0,024; 1,3<0,001; 2,3=0,010; 1a<0,001; 2a<0,001;	1,2=5,11; 1,3=29,48; 2,3=6,81;
<b>T*</b>	40,4 (138)	50,0 (112)	61,1 (209)	63,3 (637)	56,2 (566)	58,0 (563)	1b<0,001; 1c<0,001; 2c=0,040;	

Показано, что частота встречаемости гетерозиготного генотипа СТ полиморфного варианта rs2069812 гена *IL5* ниже у славян, чем у ненцев и долган-нганасан (33,9% против 46,8%,  $p=0,016$  и 52,7%,  $p=0,003$ ). Частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ у долган-нганасан выше по сравнению со славянами (25,0% против 9,9%,  $p>0,001$ ). Показано, что редкий аллель Т исследуемого полиморфизма у славян Красноярска соотносится с мировой популяцией европеоидов (26,9% и 31,0% соответственно).

В проведённом нами исследовании было выявлено, что гетерозиготный генотип TG полиморфизма rs1800872 гена *IL10* более распространён в популяции долган-нганасан в сравнении со славянами (47,3% против 35,1%,  $p=0,040$ ). Выявлено, что гомозиготный генотип TT исследуемого полиморфизма у долган-нганасан распространён чаще относительно остальных исследованных нами популяций (26,8%,  $p>0,005$ ). Показано, что частота минорного аллеля T исследуемого полиморфизма у славян соотносится с мировой популяцией европеоидов (25,1% и 24,0%, соответственно).

Генотип CT полиморфного локуса rs1800925 гена *IL13* более распространён у славян в сравнении с ненцами и долганами-нганасанами (42,7% против 32,2%,  $p=0,045$  и 25,9%,  $p=0,005$ , соответственно). Выявлено, что гомозиготный генотип TT реже встречается у ненцев относительно долган-нганасан и славян (0,6% против 6,3%,  $p=0,005$  и 7,0%,  $p=0,002$ , соответственно). Частота редкого аллеля T исследуемого полиморфизма у ненцев и долган-нганасан соотносится с частотой распространённости в популяции восточных азиатов по данным ресурса ensemble.org (16,7%, 19,2% и 17,8% соответственно).

Выявлены различия в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа GA полиморфизма rs2275913 гена *IL17A* — данный генотип обладает более частой встречаемостью среди ненцев относительно славян (48,5% против 36,8%,  $p=0,029$ ). Показано, что частота редкого аллеля G исследуемого полиморфизма у ненцев соотносится с частотой распространённости в популяции южных азиатов по данным ресурса ensemble.org (32,5% и 38,0% соответственно), а в красноярской популяции — с мировой популяцией европеоидов (31,9% и 38,0%, соответственно).

Установлено, что генотип TT полиморфизма rs7044343 гена *IL33* чаще встречается у славян относительно остальных исследованных в работе популяций (33,3%,  $p=0,005$ ). Частота редкого аллеля T исследуемого полиморфизма у долган-нганасан соотносится с частотой распространённости в популяции восточных азиатов по данным ресурса ensemble.org (50,0% и 56,2% соответственно), а у славян Красноярска — с мировой популяцией европеоидов (61,1% и 63,3% соответственно).

### Обсуждение

Жители Арктических регионов ежедневно подвергаются воздействию различных климатических и фотопериодических изменений, геомагнитным бурям и сопровождающим их явлениям. В результате действия факторов риска, специфичных для арктических регионов, к которым относятся в том числе CO<sub>2</sub>, их жители сталкиваются с нарушениями иммунного контроля за поддержанием постоянства внутренней среды, повышением риска развития опухолей и ускоренным переходом в хроническую стадию некоторых воспалительных процессов. Отмечается, что коренные жители Аляски и циркумполярного региона Нунавик в большей степени подвержены инфицированию (с последующей госпитализацией) респираторно-синцитиальным вирусом относительно других популяций из США и Канады. Данный

вирус вызывает острое поражение нижних дыхательных путей в виде стремительно развивающихся бронхолиолита и пневмонии [17, Gilca R., Billard M.N., Zafack J., с. 101180].

Среди северных аборигенов Канады выявлено широкое распространение инфекции *Helicobacter pylori* по сравнению с популяциями в неарктических регионах Канады, США и России. Авторы отмечают, что данные популяции необходимо включить в число этнических групп с повышенным риском инфицирования *H.pylori*. Также у северных аборигенов наблюдается высокая резистентность к ряду антибиотиков, что препятствует эффективной терапии и приводит к развитию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а в последующем к раку [18, Goodman K.J., Jacobson K., Veldhuyzen van Zanten S., с. 289–295].

Продолжительность жизни некоторых народов Арктики гораздо меньше, чем других народов мира. Так, например, жители инуитского Нунангата (Канада) живут на 11 лет меньше, чем другие канадцы, и половина смертей происходит из-за онкологических заболеваний. Заболеваемость некоторыми видами рака критически высока среди всех циркумполярных инуитов, проживающих в Канаде, на Аляске и в Гренландии [19, Circumpolar Inuit Cancer Review Working Group, Kelly J., Lanier A., Santos M., с. 408–420]. Кроме этого, самый высокий уровень заболевания раком лёгких и бронхов приходится на коренных жителей Арктики восьми стран-участников Арктического совета [20, Young T.K., Kelly J.J., Friborg J., Soininen L., Wong K.O., с. 29787]. Рак носоглотки РНГ среди женщин инуитского Нунангата в 4 раза превышает заболеваемость среди женщин остальной части Канады.

Тем не менее, согласно данным ученых Норвегии и Швеции, популяция саамов отличается низкой заболеваемостью онкологией, независимо от народности, по сравнению с другими популяциями Норвегии, Швеции, Дании и России [21, Hassler S., Sjölander P., Grönberg H., Johansson R., Damber L., с. 273–280]. К такому же выводу пришли финские ученые, выявив низкую заболеваемость раком у саамов относительно народности скольты, у которых данные были близки к среднему показателю по стране [22, Soininen L., Järvinen S., Pukkala E., с. 342–346]. Важно отметить, что в северных регионах России по сравнению с другими регионами РФ заболеваемость раком менее выражена. По данным на 2020 г., предоставленным Минздравом России, ни один из регионов российской Арктики не был включён в список территорий с высоким уровнем заболевания раком, а Ямало-Ненецкий автономный округ вошёл в список регионов с самым низким уровнем заболеваемости онкологией<sup>10</sup>. Однако показатели выявляемости онкологических заболеваний на I и II стадиях остаются на низком уровне. Тем не менее, ФБГУ «ЦСП» ФМБА России по данным 2016–2019 гг. отмечает высокую заболеваемость онкологическими заболеваниями органов системы пищеварения у жителей северных территорий РФ, наибольшее число в Чукотском АО [23, Герман С.В., Бобровницкий И.П., Балакаева А.В., с. 525–530].

<sup>10</sup> Раковая карта России. Где чаще всего заболевают онкологией и изменилась ли картина за год. URL: <https://life.ru/p/1332562> (дата обращения: 02.08.2023).

Большинство заболеваний человека связано с развитием воспалительного процесса. Цитокины как факторы иммунитета реализуют свою эффекторную функцию в очаге воспаления. Они активируют тромбоциты, стимулируют миграцию нейтрофилов, эозинофилов и других клеток, принимающих участие в воспалении. Ввиду наличия так называемых «функциональных» полиморфизмов в генах цитокинов происходит изменение концентрации продуцируемых белков, а также нарушение их функциональной активности.

В данной работе проведено исследование распространённости полиморфизмов генов цитокинов, расположенных на 1, 4, 5 и 9 хромосомах, в популяциях Арктики (ненцы и долганы-нганасаны) в сравнении со славянской популяцией.

Продуцентами IL-2 являются активированные Th0 и Th1 клетки, а также цитотоксические Т-лимфоциты, которые оказывают пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-киллеры и В-клетки. Наблюдаются различия в уровне концентрации IL-2 в сыворотке крови между носителями разных генотипов rs2069762 *IL2*: показано, что генотип ТТ данного полиморфизма ассоциирован с высокой концентрацией IL-2 [24, Martins M.B., Marcello M.A., de Assis Batista F., Peres K.C., Meneghetti M., de Camargo Etchebehere E.C.S., da Assumpção L.V.M., Ward L.S., с. 10021]. В проведённом нами исследовании выявлено, что у ненцев и долган-нганасан значимо реже встречается гомозиготный генотип ТТ по сравнению с популяцией славян Красноярска. Недавние исследования показывают, что повышенная экспрессия IL-2 способствует пролиферации дендритных клеток и их последующей инфильтрации злокачественной опухоли, что улучшает презентацию антигена и делает опухоль более чувствительной к ингибированию иммунных контрольных точек [25, Raeber M.E., Rosalia R.A., Schmid D., Karakus U., Voyman O., с. eaba5464]. Это может указывать на то, что коренные жители Арктики, носители генотипа ТТ rs2069762 *IL2* потенциально более уязвимы к развитию раковых опухолей по сравнению с представителями славянской популяции.

IL-4 является фактором, регулирующим иммунный ответ Th2 клеток, а также ингибирующим функции Th1 клеток. Активность IL-4 ассоциирована с полиморфизмом rs2243250 в промоторной области гена *IL4* [26, Završnik M., Letonja J., Makuc J., Šeruga M., Cilenšek I., Petrovič D., с. 347–351]: носители генотипа ТТ rs2243250 *IL4* имеют более высокий уровень цитокина IL-4 в сыворотке крови, чем обладатели генотипа СС. Нами выявлено, что ненцы и долганы-нганасаны имеют значимо высокую частоту генотипа ТТ полиморфизма rs2243250 гена *IL4* по сравнению со славянами. Этот цитокин ограничивает синтез провоспалительных цитокинов, образование активных форм азота и кислорода, а также индуцирует синтез IgE и IgG4. Повышенная выработка данного цитокина может способствовать более быстрому развитию иммунного ответа и менее активным процессам перекисного окисления липидов и старения организма у населения жителей Арктики.

Противовоспалительный цитокин IL-5 в организме человека функционирует в качестве активатора гуморального иммунитета, стимулирует созревание эозинофилов, а также участвует в аллергических реакциях, активизируя тучные клетки к синтезу гистамина [27,

Biały S., Iwaszko M., Świerkot J., Bugaj B., Kolossa K., Jeka S., Vogunia-Kubik K., с. 13177]. Показано, что генотип СС полиморфизма rs2069812 гена *IL5* ассоциирован с высоким уровнем продукции IL-5, а генотип ТТ — с низким [28, Inoue N., Watanabe M., Morita M., Tatusmi K., Hidaka Y., Akamizu T., Iwatani Y., с. 318–323]. У ненцев и долган-нганасан чаще встречается генотип ТТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* относительно славян Красноярска. Это может свидетельствовать о том, что данные популяции отличаются сниженной способностью к росту и пролиферации эозинофилов, а также секреции IgA и IgM, что может быть ассоциировано с меньшей заболеваемостью аллергопатологиями<sup>11</sup>.

Ген *IL10* расположен на хромосоме 1q31-32, в локусе, ассоциированном с предрасположенностью к ряду аутоиммунных заболеваний. Противовоспалительный цитокин IL-10 способствует развитию антипаразитарной и аллергической реакции организма, подавляя активность Th1-клеток и макрофагов [29, Iyer S.S., Cheng G., с. 23–63], а также играет важную роль в подавлении воспалительных реакций. Известно, что генотип GG полиморфизма rs1800872 гена *IL10* обуславливает высокий сывороточный уровень IL-10, в то время как ТТ — низкий. Нами выявлено, что у ненцев и долган-нганасан частота встречаемости генотипа GG полиморфизма rs1800872 гена *IL10* ниже по сравнению со славянами. Можно предполагать, что у ненцев и долган-нганасан аллергическая реактивность организма снижена, что обусловлено присутствием меньшего количества аллергенов ввиду суровых климатических условий в арктических регионах относительно других регионов.

Противовоспалительный цитокин IL-13 совместно с IL-10 и IL-4 принимает участие в иммунных реакциях Th2 клеток и стимулирует секрецию IgE и IgG (4 подкласс), способен вызывать гиперреактивность бронхов [30, Al Abdulsalam E.A., Al-Hajjaj M.S., Alanazi M.S., Warsy A.S., с. 196]. Кроме этого, наряду с IL-4, он является ключевым цитокином в патогенезе аллергических заболеваний. Полиморфизм rs1800925 гена *IL13* потенциально ассоциирован с ХОБЛ, при этом различий концентраций IL-13 в сыворотке крови в зависимости от того или иного генотипа не описано [31, Choto E.T., Mduluzi T., Chimbari M.J., с. e0252220]. Показано, что частота встречаемости генотипов СТ и ТТ rs1800925 гена *IL13* у ненцев и долган-нганасан реже, чем у славян.

Основной биологической функцией цитокинов семейства интерлейкина 17 является активация синтеза провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 [32, Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С., с. 15–20]. IL-17A является наиболее изученным цитокином семейства IL-17 и играет центральную роль в развитии воспалительных процессов. Продуцентом IL-17A, являющегося фактором защиты организма от патогенов, являются клетки памяти (Th17). Повышенный уровень IL-17A наблюдается у обладателей генотипа AA полиморфизма rs2275913 гена *IL17A*, в то время как пониженный — у GG [33, Ghaznavi H., Soltanpour M.S., с. 35–40]. У ненцев относительно остальных исследованных нами популяций

<sup>11</sup> Pelaia C., Paoletti G., Puggioni F. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01514> (дата обращения: 28.07.2023).



повышена частота встречаемости генотипа GA rs2275913 гена *IL17A*. Известно, что высокий уровень данного цитокина при совместном действии с TNF $\alpha$  стимулирует синтез белка Shnuri 3 (Shn3), который при наличии у человека ревматоидного артрита способствует быстрому разрушению костей [34, Lavocat F., Osta B., Miossec P., с. 89–96].

Для представителя IL-1-семейства, IL-33, характерно усиление синтеза Th2 клеток и избирательное стимулирование гуморального иммунитета [35, Pollheimer J., Bodin J., Sundnes O., Edelmann R.J., Skånland S.S., Sponheim J., Brox M.J., Sundlisaeter E., Loos T., Vatn M., Kasprzycka M., Wang J., Kùchler A.M., Taskén K., Haraldsen G., Hol J., с. e47–e55]. Показано, что генотип CC полиморфизма rs7044343 гена *IL33* ассоциирован с повышенной концентрацией данного интерлейкина в культуре моноцитов здоровых людей [36, Angeles-Martínez J., Posadas-Sánchez R., Llorente L., с. e0168828]. Полученные в ходе данной работы результаты свидетельствуют о том, что для коренных народов российской Арктики скорее характерен повышенный уровень IL-33 в организме. Это потенциально может влиять на быстроту развития воспалительных реакций, поскольку функция этого интерлейкина состоит в стимулировании синтеза Th2-клеток. Кроме этого, IL-33 принимает участие в развитии злокачественных новообразований, направленно воздействуя на стимулирование активности опухолевых клеток и в целом способствуя канцерогенезу [37, Горбачева А.М., Митькин Н.А., с. 774–789].

В ходе работы нами также показано, что распространённость полиморфных вариантов изученных однонуклеотидных замен у славян соотносятся с европеоидными популяциями мира, а у коренных популяций Арктики — с азиатскими популяциями. Эти данные подтверждают миграцию родственных гаплогрупп N и O Y-хромосомы человека из Китая и Вьетнама в направлении Севера. Гаплогруппа N распространилась по долинам рек Енисей и Иртыш, а представители гаплогруппы O мигрировали на Север до Камчатки.

### Заключение

Дискомфортные климатические условия арктических регионов оказывают значительное воздействие на здоровье населения, повышая риск развития множества заболеваний, в патогенезе которых большую роль играют медиаторы иммунной системы — цитокины. Цитокиновая сеть обладает высокой степенью полиморфизма и межгенными взаимодействиями. Изучение распространённости функциональных мутаций, ассоциированных с разным уровнем продукции белков иммунной системы, актуально в популяциях Арктических территорий. Полиморфизмы генов *IL2*, *IL4*, *IL5*, *IL10*, *IL17A* и *IL33* являются потенциальными генетическими маркерами, определение которых в будущем может быть рекомендовано в качестве профилактики развития патологий и принятия эффективных мер защиты населения Арктики от заболеваний, снижающих продолжительность жизни.

В настоящем исследовании показано, что ввиду наличия определённых вариантов полиморфизмов генов цитокинов коренные жители российской Арктики обладают генетически детерминированным низким уровнем продукции АФК, быстрым развитием иммунных

реакций, протекции к развитию аллергии и устойчивостью к малигнизации по сравнению со славянским пришлым населением.

### Список источников

1. Рейс Ж., Зайцева Н.В., Спенсер П. Современные внешнесредовые угрозы и вызовы здоровью населения арктических и субарктических регионов // Анализ риска здоровью. 2022. № 3. С. 21–38. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.02>
2. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco17512>
3. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2019. Т. 7. № 2. С. 228–239. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228>
4. Терещенко П.С., Петров В.Н. Вероятная причина заболеваемости населения, проживающего в районах Арктики // Труды Кольского научного центра РАН. 2018. № 2–13 (9). С. 145–150.
5. Никанов А.Н., Дорофеев В.М., Талыкова Л.В., Стурлис Н.В., Гуцин И.В. Заболеваемость взрослого населения европейской Арктики Российской Федерации с развитой горно-металлургической промышленностью // Российская Арктика. 2019. № 6. С. 20–27. DOI: <https://doi.org/10.24411/2658-4255-2019-10063>
6. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M. Melatonin: buffering the immune system // International Journal of Molecular Sciences. 2013. Vol. 14. No. 4. Pp. 8638–8683. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>
7. Bonilla E., Valero-Fuenmayor N., Pons H., Chacín-Bonilla L. Melatonin protects mice infected with Venezuelan equine encephalomyelitis virus // Cellular and molecular life sciences: CMLS. 1997. Vol. 53. No. 5. Pp. 430–434. DOI: <https://doi.org/10.1007/s000180050051>
8. Lin G.J., Huang S.H., Chen S.J., Wang C.H., Chang D.M., Sytwu H.K. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases // International Journal of Molecular Sciences. 2013. Vol. 14. No. 6. Pp. 11742–11766. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>
9. Silvestri M., Rossi G.A. Melatonin: it's possible role in the management of viral infections — a brief review // Italian Journal of Pediatrics. 2013. Vol. 39. Pp. 61. DOI: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-61>
10. Tremblay R. Approach to managing elevated creatinine // Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien. 2004. Vol. 50. Pp. 735–740.
11. Moreto F., de Oliveira E.P., Manda R.M., Burini R.C. The Higher Plasma Malondialdehyde Concentrations Are Determined by Metabolic Syndrome-Related Glucolipototoxicity // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014. Vol. 2014. Pp. 505368. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/505368>
12. Guerrero R.B., Salazar D., Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders // Annals of Translational Medicine. 2018. Vol. 6. No. 24. Pp. 470. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.05>
13. Dudarev A.A., Odland J.O. Forty-Year Biomonitoring of Environmental Contaminants in Russian Arctic: Progress, Gaps and Perspectives // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. Vol. 19. No. 19. Pp. 11951. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191911951>
14. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V. A pilot study of inherited carnitine palmitoyltransferase deficiency as an ethnogenetic risk factor of infant mortality in indigenous populations of the Far North // Human Physiology. 2016. Vol. 42. No. 2. Pp. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0362119716020158>
15. Gessner B.D., Wood T., Johnson M.A., Richards C.S., Koeller D.M. Evidence for an association between infant mortality and homozygosity for the arctic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A // Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics. 2016. Vol. 18. No. 9. Pp. 933–939. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.197>
16. Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н., Попкова В.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Попов А.И. Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения арктической зоны рос-

- сийской федерации при различном уровне дофамина в крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. № 3. С. 179–184. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>
17. Gilca R., Billard M.N., Zafack J., Papenburg J., Boucher F.D., Charest H., Rochette M., De Serres G. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis to prevent respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy full-term <6-month-old infants from the circumpolar region of Nunavik, Quebec, Canada // Preventive medicine reports. 2020. Vol. 20. Pp. 101180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101180>
  18. Goodman K.J., Jacobson K., Veldhuyzen van Zanten S. Helicobacter pylori infection in Canadian and related Arctic Aboriginal populations // Canadian journal of gastroenterology. 2008. Vol. 22. No. 3. Pp. 289–295. DOI: <https://doi.org/10.1155/2008/258610>
  19. Kelly J., Lanier A., Santos M., Healey S., Louchini R., Friborg J., Young K., Ng C. Cancer among the circumpolar Inuit, 1989–2003 II. Patterns and trends // International journal of circumpolar health. 2008. Vol. 67. No. 5. Pp. 408–420.
  20. Young T.K., Kelly J.J., Friborg J., Soininen L., Wong K.O. Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern // International journal of circumpolar health. 2016. Vol. 75. Pp. 29787. DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v75.29787>
  21. Hassler S., Sjölander P., Grönberg H., Johansson R., Damber L. Cancer in the Sami population of Sweden in relation to lifestyle and genetic factors // European journal of epidemiology. 2008. Vol. 23. No. 4. Pp. 273–280. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9232-8>
  22. Soininen L., Järvinen S., Pukkala E. Cancer incidence among Sami in Northern Finland, 1979–1998 // International Journal of Cancer. 2002. Vol. 100. Pp. 342–346. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.10486>
  23. Герман С.В., Бобровницкий И.П., Балакаева А.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5. № 8. С. 525–530. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-8-525-530>
  24. Martins M.B., Marcello M.A., de Assis Batista F., Peres K.C., Meneghetti M., de Camargo Etchebhere E.C.S., da Assumpção L.V.M., Ward L.S. Polymorphisms in IL-2 and IL-6R increase serum levels of the respective interleukins in differentiated thyroid cancer // Meta Gene. 2020. Vol. 23. Pp. 100621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100621>
  25. Raeber M.E., Rosalia R.A., Schmid D., Karakus U., Boyman O. Interleukin-2 signals converge in a lymphoid–dendritic cell pathway that promotes anticancer immunity // Science Translational Medicine. 2020. Vol. 12. No. 561. Pp. eaba5464. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba5464>
  26. Završnik M., Letonja J., Makuc J., Šeruga M., Cilenšek I., Petrovič D. Interleukin-4 (IL4) -590C/T (rs2243250) gene polymorphism is not associated with diabetic nephropathy (DN) in Caucasians with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // Bosnian journal of basic medical sciences. 2018. Vol. 18. No. 4. Pp. 347–351. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.2688>
  27. Biały S., Iwaszko M., Świerkot J., Bugaj B., Kolossa K., Jeka S., Bogunia-Kubik K. Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti-TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23. No. 21. Pp. 13177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113177>
  28. Inoue N., Watanabe M., Morita M., Tatusmi K., Hidaka Y., Akamizu T., Iwatani Y. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases // Clinical and Experimental Immunology. 2011. Vol. 163. No. 3. Pp. 318–323. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04306.x>
  29. Iyer S. S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease // Critical reviews in immunology. 2012. Vol. 32. No. 1. Pp. 23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
  30. Al Abdulsalam E.A., Al-Hajjaj M.S., Alanazi M.S., Warsy A.S. Lack of Association Between Interleukin 13, Interleukin 4 Receptor Alpha, and MS4A2 gene polymorphisms and asthma in adult Saudis // Journal of Nature and Science of Medicine. 2020. Vol. 3. No. 3. Pp. 196. DOI: [https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM\\_67\\_19](https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM_67_19)
  31. Choto E.T., Mduluzi T., Chimbari M.J. Interleukin-13 rs1800925/-1112C/T promoter single nucleotide polymorphism variant linked to anti-schistosomiasis in adult males in Murehwa District, Zimbabwe // PloS One. 2021. Vol. 16. No. 5. Pp. e0252220. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252220>

32. Просекова Е.В., Турьянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 2 (72). С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.15-20>
33. Ghaznavi H., Soltanpour M.S. Association study between rs2275913 genetic polymorphism and serum levels of IL-17A with risk of coronary artery disease // Molecular Biology Research Communications. 2020. Vol. 9. No. 1. Pp. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.22099/mbr.2020.35442.1463>
34. Lavocat F., Osta B., Miossec P. Increased sensitivity of rheumatoid synoviocytes to Schnurri-3 expression in TNF- $\alpha$  and IL-17A induced osteoblastic differentiation // Bone. 2016. Vol. 87. Pp. 89–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.04.008>
35. Pollheimer J., Bodin J., Sundnes O., Edlmann R.J., Skånland S.S., Sponheim J., Brox M.J., Sundli-saeter E., Loos T., Vatn M., Kasprzycka M., Wang J., Kùchler A.M., Taskén K., Haraldsen G., Hol J. Interleukin-33 Drives a Proinflammatory Endothelial Activation That Selectively Targets Nonquiescent Cells // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013. Vol. 33. No. 2. Pp. e47-e55. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.253427>
36. Angeles-Martínez J., Posadas-Sánchez R., Llorente L., Alvarez-León E., Ramírez-Bello J., Villarreal-Molina T., Lima G., Cardoso-Saldaña G., Rodríguez-Pérez J.M., Pérez-Hernández N., Fragoso J.M., Posadas-Romero C., Vargas-Alarcón G. The rs7044343 Polymorphism of the Interleukin 33 Gene Is Associated with Decreased Risk of Developing Premature Coronary Artery Disease and Central Obesity, and Could Be Involved in Regulating the Production of IL-33 // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. No. 1. Pp. e0168828. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168828>
37. Горбачева А.М., Митькин Н.А. Интерлейкин-33: друг или враг в борьбе против опухоли? // Молекулярная Биология. 2019. Т. 53. № 5. С. 774–789. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050069>

## References

1. Reys J., Zaitseva N.V., Spenser P. Pressing Issues of Environmental Health and Medical Challenges in Arctic and Sub-Arctic Regions. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 3, pp. 21–38. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.02>
2. Hasnulin V.I., Hasnulin P.V. Modern Concepts of the Mechanisms Forming Northern Stress in Humans in High Latitudes. *Human Ecology*, 2012, no. 1, pp. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco17512>
3. Solonin Yu.G. Studies on Latitude Physiology (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 228–239. DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228>
4. Tereshchenko P.S., Petrov V.N. Probable Cause of Morbidity of the Population in the Areas of the Arctic. *Transactions of the Kola Science Centre of RAS*, 2018, no. 2–13 (9), pp. 145–150.
5. Nikanov A.N., Dorofeev V.M., Talykova L.V., Sturlis N.V., Gushchin I.V. Morbidity of Adult Population in the Russian European Arctic with Intensive Mining and Metallurgical Industry. *Russian Arctic*, 2019, no. 6, pp. 20–27. DOI: <https://doi.org/10.24411/2658-4255-2019-10063>
6. Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M. Melatonin: Buffering the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, vol. 14, no. 4, pp. 8638–8683. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>
7. Bonilla E., Valero-Fuenmayor N., Pons H., Chacín-Bonilla L. Melatonin Protects Mice Infected with Venezuelan Equine Encephalomyelitis Virus. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 1997, vol. 53, no. 5, pp. 430–434. DOI: <https://doi.org/10.1007/s000180050051>
8. Lin G.J., Huang S.H., Chen S.J., Wang C.H., Chang D.M., Sytwu H.K. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, vol. 14, no. 6, pp. 11742–11766. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>
9. Silvestri M., Rossi G.A. Melatonin: It's Possible Role in the Management of Viral Infections — A Brief Review. *Italian Journal of Pediatrics*, 2013, vol. 39, pp. 61. DOI: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-61>
10. Tremblay R. Approach to Managing Elevated Creatinine. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 2004, vol. 50, pp. 735–740.

11. Moreto F., de Oliveira E.P., Manda R.M., Burini R.C. The Higher Plasma Malondialdehyde Concentrations Are Determined by Metabolic Syndrome-Related Glucolipototoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, vol. 2014, pp. 505368. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/505368>
12. Guerrero R.B., Salazar D., Tanpaiboon P. Laboratory Diagnostic Approaches in Metabolic Disorders. *Annals of Translational Medicine*, 2018, vol. 6, no. 24, pp. 470. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.05>
13. Dudarev A.A., Odland J.O. Forty-Year Biomonitoring of Environmental Contaminants in Russian Arctic: Progress, Gaps and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, no. 19, pp. 11951. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191911951>
14. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V. A Pilot Study of Inherited Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency as an Ethnogenetic Risk Factor of Infant Mortality in Indigenous Populations of the Far North. *Human Physiology*, 2016, vol. 42, no. 2, pp. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0362119716020158>
15. Gessner B.D., Wood T., Johnson M.A., Richards C.S., Koeller D.M. Evidence for an Association between Infant Mortality and Homozygosity for the Arctic Variant of Carnitine Palmitoyltransferase 1A. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 933–939. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.197>
16. Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N., Popkova V.A., Lobanov A.A., Andronov S.V., Popov A.I. Autoantibodies to Thyroid Antigens Levels in the Population of the Russian Arctic at Different Levels of Blood Dopamine. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2020, no. 3, pp. 179–184. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>
17. Gilca R., Billard M.N., Zafack J., Papenburg J., Boucher F.D., Charest H., Rochette M., De Serres G. Effectiveness of Palivizumab Immunoprophylaxis to Prevent Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Healthy Full-Term <6-Month-Old Infants from the Circumpolar Region of Nunavik, Quebec, Canada. *Preventive Medicine Reports*, 2020, vol. 20, pp. 101180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101180>
18. Goodman K.J., Jacobson K., Veldhuyzen van Zanten S. Helicobacter Pylori Infection in Canadian and Related Arctic Aboriginal Populations. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2008, vol. 22, no. 3, pp. 289–295. DOI: <https://doi.org/10.1155/2008/258610>
19. Kelly J., Lanier A., Santos M., Healey S., Louchini R., Friborg J., Young K., Ng C. Cancer among the Circumpolar Inuit, 1989–2003. II. Patterns and Trends, *International Journal of Circumpolar Health*, 2008, vol. 67, no. 5, pp. 408–420.
20. Young T.K., Kelly J.J., Friborg J., Soininen L., Wong K.O. Cancer among Circumpolar Populations: An Emerging Public Health Concern. *International Journal of Circumpolar Health*, 2016, vol. 75, pp. 29787. DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v75.29787>
21. Hassler S., Sjölander P., Grönberg H., Johansson R., Damber L. Cancer in the Sami Population of Sweden in Relation to Lifestyle and Genetic Factors. *European Journal of Epidemiology*, 2008, vol. 23, no. 4, pp. 273–280. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9232-8>
22. Soininen L., Järvinen S., Pukkala E. Cancer Incidence among Sami in Northern Finland, 1979–1998. *International Journal of Cancer*, 2002, vol. 100, pp. 342–346. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.10486>
23. German S.V., Bobrovnikskiy I.P., Balakaeva A.V. Analysis of the Prevalence of Gastrointestinal Malignancies. *Russian Medical Inquiry*, 2021, vol. 5, no. 8, pp. 525–530. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-8-525-530>
24. Martins M.B., Marcello M.A., de Assis Batista F., Peres K.C., Meneghetti M., de Camargo Etchebehere E.C.S., da Assumpção L.V.M., Ward L.S. Polymorphisms in IL-2 and IL-6R Increase Serum Levels of the Respective Interleukins in Differentiated Thyroid Cancer. *Meta Gene*, 2020, vol. 23, pp. 100621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100621>
25. Raeber M.E., Rosalia R.A., Schmid D., Karakus U., Boyman O. Interleukin-2 Signals Converge in a Lymphoid–Dendritic Cell Pathway That Promotes Anticancer Immunity. *Science Translational Medicine*, 2020, vol. 12, no. 561, pp. eaba5464. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba5464>
26. Završnik M., Letonja J., Makuc J., Šeruga M., Cilenšek I., Petrovič D. Interleukin-4 (IL4) -590C/T (rs2243250) Gene Polymorphism Is Not Associated with Diabetic Nephropathy (DN) in Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 347–351. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.2688>

27. Biały S., Iwaszko M., Świerkot J., Bugaj B., Kolossa K., Jeka S., Bogunia-Kubik K. Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti-TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 21, pp. 13177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113177>
28. Inoue N., Watanabe M., Morita M., Tatusmi K., Hidaka Y., Akamizu T., Iwatani Y. Association of Functional Polymorphisms in Promoter Regions of IL5, IL6 and IL13 Genes with Development and Prognosis of Autoimmune Thyroid Diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, vol. 163, no. 3, pp. 318–323. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04306.x>
29. Iyer S. S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Critical Reviews in Immunology*, 2012, vol. 32, no. 1, pp. 23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
30. Al Abdulsalam E.A., Al-Hajjaj M.S., Alanazi M.S., Warsy A.S. Lack of Association Between Interleukin 13, Interleukin 4 Receptor Alpha, and MS4A2 Gene Polymorphisms and Asthma in Adult Saudis. *Journal of Nature and Science of Medicine*, 2020, vol. 3, no. 3, pp. 196. DOI: [https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM\\_67\\_19](https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM_67_19)
31. Choto E.T., Mduluzi T., Chimbari M.J. Interleukin-13 rs1800925/-1112C/T Promoter Single Nucleotide Polymorphism Variant Linked to Anti-Schistosomiasis in Adult Males in Murehwa District, Zimbabwe. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, pp. e0252220. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252220>
32. Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Dolgoplov M.S. Interleukin-17 Family in Atopy and Allergic Diseases. *Pacific Medical Journal*, 2018, no. 2 (72), pp. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.15-20>
33. Ghaznavi H., Soltanpour M.S. Association Study Between Rs2275913 Genetic Polymorphism and Serum Levels of IL-17A with Risk of Coronary Artery Disease. *Molecular Biology Research Communications*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.22099/mbr.2020.35442.1463>
34. Lavocat F., Osta B., Miossec P. Increased Sensitivity of Rheumatoid Synoviocytes to Schnurri-3 Expression in TNF- $\alpha$  and IL-17A Induced Osteoblastic Differentiation. *Bone*, 2016, vol. 87, pp. 89–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.04.008>
35. Pollheimer J., Bodin J., Sundnes O., Edelmann R.J., Skånland S.S., Sponheim J., Brox M.J., Sundli-saeter E., Loos T., Vatn M., Kasprzycka M., Wang J., Kuchler A.M., Taskén K., Haraldsen G., Hol J. Interleukin-33 Drives a Proinflammatory Endothelial Activation That Selectively Targets Nonquiescent Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2013, vol. 33, no. 2, pp. e47–e55. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.253427>
36. Angeles-Martínez J., Posadas-Sánchez R., Llorente L., Alvarez-León E., Ramírez-Bello J., Villarreal-Molina T., Lima G., Cardoso-Saldaña G., Rodríguez-Pérez J.M., Pérez-Hernández N., Fragoso J.M., Posadas-Romero C., Vargas-Alarcón G. The Rs7044343 Polymorphism of the Interleukin 33 Gene Is Associated with Decreased Risk of Developing Premature Coronary Artery Disease and Central Obesity, and Could Be Involved in Regulating the Production of IL-33. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. e0168828. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168828>
37. Gorbacheva A.M., Mitkin N.A. Interleukin-33: Friend or Enemy in the Fight Against Tumors? *Molecular Biology*, 2019, vol. 53, no. 5, pp. 774–789. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050069>

Статья поступила в редакцию 10.08.2023; одобрена после рецензирования 15.08.2023;  
принята к публикации 01.09.2023

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов