

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра геномики и биоинформатики

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой

подпись инициалы, фамилия

«__» _____ 2024г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Полиморфные варианты генов цитокинов Th1/Th2 путей у коренных жителей
Российской Арктики как факторы предрасположенности к заболеваниям

тема

06.04.01 Биология

код и наименование направления

06.04.01.06. Геномика и биоинформатика

код и наименование магистерской программы

Руководитель	подпись, дата	руководитель группы молекулярно- генетических исследований, к.б.н. должность, ученая степень	М.В. Смольникова
Руководитель	подпись, дата	доцент, д.б.н. должность, ученая степень	И.Е. Ямских
Выпускник	подпись, дата		И.В. Марченко
Рецензент	подпись, дата	к.б.н. должность, ученая степень	Е.Ю. Брагина

Красноярск 2024

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа по теме «Полиморфные варианты генов цитокинов Th1/Th2 путей у коренных жителей Российской Арктики как факторы предрасположенности к заболеваниям» содержит: 47 страниц текстового документа, 4 таблицы, 73 литературных источника.

АРКТИКА, НЕНЦЫ, ДОЛГАНЫ-НГАНАСАНЫ, ЦИТОКИНЫ, ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ВОСПАЛЕНИЕ, ОНКОЛОГИЯ

Целью данной работы являлось исследование генетических особенностей распределения генотипов и аллелей генов цитокинов (*IL4*, *IL5*, *IL10*, *IL13*, *IL33*), продуцируемых клетками иммунной системы в коренных популяциях Российской Арктики (ненцы, долганы-нганасаны, русские)

В ходе исследования было проведено генотипирование аллельных вариантов генов цитокинов (rs2243250 *IL4*, rs2069812 *IL5*, rs1800872 *IL10*, rs1800925 *IL13*, rs7044343 *IL33*) используя метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Подготовлена сравнительная характеристика и перечислены особенности распределения частот генотипов генов интерлейкинов в популяции Красноярского края.

В результате исследования было выдвинуто предположение, что коренные популяции Российской Арктики обладают генетически обусловленными особенностями продукции цитокинов, в связи с чем более подвержены развитию заболеваний с осложненным воспалительным процессом относительно населения средней полосы России. Полученные данные подтверждают предполагаемую дивергенцию на Север родственных гаплогрупп N и O Y-хромосомы человека из Китая и Вьетнама.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1 Литературный обзор	6
1.1 Тенденция формирования здоровья коренного населения Арктики	6
1.2 Популяционный состав крайнего Севера Красноярского края	9
1.2.1 Ненцы	10
1.2.2 Долганы-Нганасаны	11
1.3 Факторы, влияющие на формирование здоровья популяций Российской Арктики	12
1.4 Интерлейкины	14
1.4.1 Интерлейкин-4 (IL-4)	15
1.4.2 Интерлейкин-5 (IL-5)	16
1.4.3 Интерлейкин-10 (IL-10)	18
1.4.4 Интерлейкин-13 (IL-13)	20
1.4.5 Интрелейкин-33 (IL-33)	21
1.5 Роль интерлейкинов в воспалении у коренных жителей Российской Арктики	22
2 Материалы и методы.....	24
2.1 Объект и предмет исследования	24
2.2 Методика выделения ДНК из сухих пятен крови.....	25
2.3 Измерение концентрации ДНК	26
2.4 Генотипирование	27
3 Результаты.....	30
4 Обсуждение.....	34
Заключение	38
Список литературы	39

Введение

Арктика представляет собой территорию восьми стран-участников: России, Дании, Исландии, Канады, Норвегии, США, Финляндии и Швеции. Здоровье населения Арктики – один из ключевых аспектов, определяющих качество развития региона. В 1996 году для обеспечения сотрудничества в области охраны окружающей среды и устойчивого развития приполярных регионов была создана межгосударственная организация «Арктический совет».

Ввиду воздействия экстремальных условий окружающей среды, продолжительность жизни народов Арктики гораздо меньше, чем у других народов мира. Так, например, жители инуитского Нунагата (Канада) живут на 11 лет меньше, чем другие канадцы. Согласно результатам исследований Института циркумполярных исследований здоровья, подавляющее большинство смертей населения в Арктической зоне происходит из-за онкологических заболеваний. По оценкам исследователей, на их развитие влияют климатические условия, а также образ жизни людей, включающий такие факторы как злоупотребление алкоголем, изменение диеты, ожирение и т.д. [1].

В Российской Арктике проживает 82,5 тыс. представителей коренных малочисленных народов. 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 (АЗРФ), требуется изучение особенностей заболеваемости сообществ Арктики с целью их здоровьесбережения и наращиванию потенциала АЗРФ.

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.

Вследствие чего, цель настоящей работы заключается в исследовании генетических особенностей распределения аллелей и генотипов генов цитокинов (*IL4*, *IL5*, *IL10*, *IL13*, *IL33*), продуцируемых клетками иммунной системы, в коренных популяциях Российской Арктики (ненцы, долганы-нганасаны, русские).

Задачи, поставленные для выполнения цели:

1. Провести генотипирование аллельных вариантов генов цитокинов (rs2243250 *IL4*, rs2069812 *IL5*, rs1800872 *IL10*, rs1800925 *IL13*, rs7044343 *IL33*) используя метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени
2. Провести сравнение и выявить особенности распределения частот аллелей и генотипов между группами ненцев, долган-нганасан и русских
3. Провести сравнение распределения частот аллельных вариантов генов цитокинов в Арктических популяциях с мировыми данными

[С 6 по 37 страницы материалы изъяты в связи с авторским правом]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые были получены данные о распространенности генотипов и аллелей генов цитокинов, продуцируемых разными клетками иммунной системы. Распределение имеет особенности в исследованных популяциях: частота генотипов TG и GG rs2069762 *IL2*, генотипа CT rs2243250 *IL4*, генотипа CT rs2069812 *IL5*, генотипа TG rs1800872 *IL10*, генотипа CC rs1800925 *IL13*, генотипа CC rs7044343 *IL33* значимо выше в арктических популяциях по сравнению с русскими.

2. Распределение полиморфных вариантов, изученных однонуклеотидных замен у русских соотносятся с европеоидными популяциями мира, а у коренных популяций Арктики – с азиатскими популяциями.

3. На основании распределения аллелей генов интерлейкинов выявлена предположительная принадлежность популяции ненцев к N-гаплогруппе Y-хромосомы, а долган-нганасан к O-гаплогруппе.

Большинство заболеваний человека связано с развитием воспалительного процесса. Цитокины как факторы иммунитета реализуют свою эффекторную функцию в очаге воспаления. В настоящем исследовании показано, что ввиду наличия определенных вариантов полиморфизмов генов цитокинов коренные жители Российской Арктики обладают генетически детерминированным низким уровнем продукции АФК, быстрым развитием иммунных реакций, протекции к развитию аллергических заболеваний и устойчивостью к образованию злокачественных опухолей по сравнению с русским пришлым населением.

Список литературы

1. Терещенко, П. С. Вероятная причина заболеваемости населения проживающего в районах Арктики (Probable cause of morbidity of the population in the areas of the Arctic) / П. С. Терещенко, В. Н. Петров. – 2018. – С. 145-150.
2. Макарова, В. И. Основные проблемы здоровья детей на Севере России / В. И. Макарова, Л. И. Меньшикова // Экология человека. – 2003. – № 1. – С. 39-41.
3. Дьячкова, М. Г. Основные тенденции формирования здоровья детей и подростков, проживающих в условиях Крайнего Севера Российской Федерации / М. Г. Дьячкова, Н. Г. Беляков // Экология человека. – 2005. – № 4. – С. 19-23.
4. Рейс, Ж. СОВРЕМЕННЫЕ ВНЕШНЕСРЕДОВЫЕ УГРОЗЫ И ВЫЗОВЫ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКИХ И СУБАРКТИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ / Ж. Рейс, Н. В. Зайцева, П. Спенсер // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 21-38.
5. Солонин, Ю. Г. Исследования по широтной физиологии (обзор) / Ю. Г. Солонин // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 228-239.
6. Токарев, С. А. Популяционная оценка факторов, формирующих здоровье детей Крайнего Севера / С. А. Токарев, А. А. Буганов // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 15-17.
7. Никанов, А. Н. Заболеваемость взрослого населения европейской Арктики Российской Федерации с развитой горно-металлургической промышленностью / А. Н. Никанов, В. М. Дорофеев, Л. В. Талыкова [и др.] // Российская Арктика. – 2019. – № 6. – С. 20-27.
8. Lin, G.-J. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases / G.-J. Lin, S.-H. Huang, S.-J. Chen [и др.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – Т. 14. – № 6. – С. 11742-11766.

9. Moreto, F. The higher plasma malondialdehyde concentrations are determined by metabolic syndrome-related glucolipotoxicity / F. Moreto, E. P. de Oliveira, R. M. Manda, R. C. Burini // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2014. – Т. 2014. – С. 505368.
10. Tremblay, R. Approach to managing elevated creatinine / R. Tremblay // *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*. – 2004. – Т. 50. – С. 735-740.
11. AMAP and the Arctic Council. POPS – CLIMATE CHANGE INTERACTIONS. – URL: <https://pops.amap.no/> (дата обращения: 06.06.2024). – Текст : электронный.
12. Степанько, Н. Г. Экологическая ситуация и общественное здоровье в арктической зоне дальнего востока / Н. Г. Степанько, С. А. Лозовская, А. В. Мошков, В. Г. Шведов // *Московский экономический журнал*. – 2022. – № 5. – С. 290-307.
13. Dudarev, A. A. Forty-Year Biomonitoring of Environmental Contaminants in Russian Arctic: Progress, Gaps and Perspectives / A. A. Dudarev, J. O. Odland // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Т. 19. – Forty-Year Biomonitoring of Environmental Contaminants in Russian Arctic. – № 19. – P. 11951.
14. Carrillo-Vico, A. Melatonin: buffering the immune system / A. Carrillo-Vico, P. J. Lardone, N. Alvarez-Sánchez [и др.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Т. 14. – Melatonin. – № 4. – С. 8638-8683.
15. Красулина, О. Ю. Арктическая зона российской федерации: особенности природно-экономических и демографических ресурсов / О. Ю. Красулина // *Региональная экономика и управление: электронный научный журнал*. – 2016. – АРКТИЧЕСКАЯ ЗОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. – № 4 (48). – С. 51-58.
16. Арктические регионы России. – URL: <https://as.arctic-russia.ru/useful/> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.

17. Копцева, Н. П. Динамика численности и особенности современной системы расселения коренных малочисленных народов Севера в Арктической зоне Красноярского края. / Н. П. Копцева, Н. Г. Шишацкий, Е. А. Брюханова // Журнал Сибирского федерального университета. Гуманитарные науки. – 2023. – Т. 16. – № 2. – С. 164-183.
18. Федеральный закон от 13.07.2020 № 193-ФЗ · Официальное опубликование правовых актов. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007130047> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.
19. Официальный портал Красноярского края / Этноатлас Красноярского края/Ненцы. – URL: <http://www.krskstate.ru/about/narod/etnoatlas/0/eid/85> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.
20. Лебедева, У. М. К вопросу о сохранении традиций национальных кухонь и питания народов российского севера / У. М. Лебедева, Э. Н. Мингазова // Российская Арктика. – 2020. – № 2. – С. 56-64.
21. Иванова, Г. В. Особенности питания коренного населения Арктической зоны Российской Федерации / Г. В. Иванова, Т. Н. Сафронова // Российская Арктика. – 2018. – № 3. – С. 60-70.
22. Официальный портал Красноярского края / Этноатлас Красноярского края/Долганы. – URL: <http://www.krskstate.ru/about/narod/etnoatlas/0/eid/21> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.
23. Андронов, С. В. Традиционное питание и демография в Арктической зоне Западной Сибири / С. В. Андронов, А. А. Лобанов, Ф. А. Бичкаева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 5. – С. 69-79.
24. Хранители Арктики. Долганы. – URL: <https://hraniteliarkтики.ru/dolgany> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.
25. Атлас. Нганасаны. – URL: https://atlaskmns.ru/page/ru/people_nganasany.html (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.

26. Официальный портал Красноярского края / Этноатлас Красноярского края/Нганасаны. – URL: <http://www.krskstate.ru/about/narod/etnoatlas/0/eid/118> (дата обращения: 05.06.2024). – Текст : электронный.
27. Liu, C. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh [и др.] // *Advanced Science* (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany). – 2021. – Т. 8. – Cytokines. – № 15. – С. e2004433.
28. Yang, H. Design of cell-type-specific hyperstable IL-4 mimetics via modular de novo scaffolds / H. Yang, U. Y. Ulge, A. Quijano-Rubio [и др.] // *Nature Chemical Biology*. – 2023. – Т. 19. – № 9. – С. 1127-1137.
29. Kany, S. Cytokines in Inflammatory Disease / S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Т. 20. – № 23. – С. 6008.
30. Терещенко, С. Ю. Полиморфизм гена маннозосвязывающего лектина у коренных популяций территорий Арктической зоны Российской Федерации / С. Ю. Терещенко, М. В. Смольникова // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. – 2020. – Т. 24. – № 8. – С. 868-875.
31. Graves, D. T. Chemokines, a family of chemotactic cytokines / D. T. Graves, Y. Jiang // *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. – 1995. – Т. 6. – № 2. – С. 109-118.
32. Mahajan, R. Genetic variants in T helper cell type 1, 2 and 3 pathways and gastric cancer risk in a Polish population / R. Mahajan, E. M. El-Omar, J. Lissowska [и др.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Т. 38. – № 9. – С. 626-633.
33. Paul, W. E. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? / W. E. Paul, J. Zhu // *Nature Reviews. Immunology*. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 225-235.
34. Байгозина, Е. А. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин // *Пульмонология*. – 2008. – Т. 0. – № 1. – С. 116-120.

35. Al Abdulsalam, E. A. Lack of Association Between Interleukin 13, Interleukin 4 Receptor Alpha, and MS4A2 gene polymorphisms and asthma in adult Saudis / E. A. Al Abdulsalam, M. S. Al-Hajjaj, M. S. Alanazi, A. S. Warsy // Journal of Nature and Science of Medicine. – 2020. – Vol. 3. – № 3. – P. 196.
36. Hamidzadeh, K. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation / K. Hamidzadeh, S. M. Christensen, E. Dalby [и др.] // Annual Review of Physiology. – 2017. – T. 79. – C. 567-592.
37. Jiang, F. IL-4 rs2243250 polymorphism associated with susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis / F. Jiang, A. Yan // Bioscience Reports. – 2021. – T. 41. – IL-4 rs2243250 polymorphism associated with susceptibility to allergic rhinitis. – № 4. – C. BSR20210522.
38. Kulpraneet, M. Analysis of IL-4 promoter and VNTR polymorphisms in Thai patients with pulmonary tuberculosis / M. Kulpraneet, A. Limtrakul, P. Thanomtham [и др.] // Tropical Biomedicine. – 2019. – T. 36. – № 4. – C. 874-882.
39. Yan, S. Dupilumab improves clinical symptoms in children with Netherton syndrome by suppressing Th2-mediated inflammation / S. Yan, X. Wu, J. Jiang [и др.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – T. 13. – C. 1054422.
40. Gorzkiewicz, M. The methylation profile of IL4, IL5, IL10, IFNG and FOXP3 associated with environmental exposures differed between Polish infants with the food allergy and/or atopic dermatitis and without the disease / M. Gorzkiewicz, E. Łoś-Rycharska, J. Gawryjolek [и др.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – T. 14. – C. 1209190.
41. Yanagibashi, T. Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5 : Special issue:25 years of Cytokine / T. Yanagibashi, M. Satoh, Y. Nagai [и др.] // Cytokine. – 2017. – T. 98. – Allergic diseases. – C. 59-70.
42. Gevaert, P. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / P. Gevaert, J. K. Han, S. G. Smith [и др.]

др.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2022. – Т. 12. – № 11. – С. 1413-1423.

43. Nussbaum, J. C. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis / J. C. Nussbaum, S. J. Van Dyken, J. von Moltke [и др.] // Nature. – 2013. – Т. 502. – № 7470. – С. 245-248.

44. Bagnasco, D. Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic Asthma / D. Bagnasco, M. Ferrando, G. Varricchi [и др.] // Frontiers in Medicine. – 2017. – Т. 4. – Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs. – С. 135.

45. Левченко, А. С. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNFα в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу / А. С. Левченко, О. Ю. Мезенцева, О. Ю. Бушуева [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4. – № 4. – С. 10-19.

46. Dasgupta, A. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases / A. Dasgupta, H. Neighbour, P. Nair // Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Т. 140. – № 3. – С. 213-222.

47. Biały, S. Th2 Cytokines (Interleukin-5 and -9) Polymorphism Affects the Response to Anti-TNF Treatment in Polish Patients with Ankylosing Spondylitis / S. Biały, M. Iwaszko, J. Świerkot [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 21. – P. 13177.

48. Михеева, К. О. Роль полиморфизма генов интерлейкина-5 (-703) и рецептора к интерлейкину-5 (-80) в формировании эозинофилии крови при туберкулезе легких / К. О. Михеева, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [и др.]. – Текст : электронный. – 2012. – URL: <http://elar.ssmu.ru/handle/20.500.12701/1331> (дата обращения: 05.06.2024).

49. Freidin, M. B. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease / M. B. Freidin, O. S. Kobayakova, L. M. Ogorodova, V. P. Puzyrev // Comparative and Functional Genomics. – 2003. – Т. 4. – № 3. – С. 346-350.

50. Datta, A. Association study of IL10 gene polymorphisms (rs1800872 and rs1800896) with cervical cancer in the Bangladeshi women / A. Datta, F. Tuz Zahora, M. Abdul Aziz [и др.] // International Immunopharmacology. – 2020. – Т. 89. – № Pt B. – С. 107091.
51. Масабаева, М. Р. Оценка влияния полиморфизма гена IL-10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции: исследование случай-контроль / М. Р. Масабаева, Н. Е. Аукенов, Д. Б. Бабенко [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2015. – Оценка влияния полиморфизма гена IL-10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции. – № 6. – С. 67-76.
52. Mohammadi, S. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population / S. Mohammadi, M. Saghaeian Jazi, M. Zare Ebrahimabad [и др.] // International Journal of Immunogenetics. – 2019. – Т. 46. – № 1. – С. 20-30.
53. Mori, F. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report / F. Mori, S. Barni, A. Cianferoni [и др.] // Clinical & Developmental Immunology. – 2009. – Т. 2009. – Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). – С. 679381.
54. Чурипа, Е. Г. Полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β при туберкулезной инфекции / Е. Г. Чурипа, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, О. В. Филинчук // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 107-113.
55. Назарова, Л. Ш. Ассоциация полиморфного локуса гена IL10 с развитием персистирующего олигоартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита / Л. Ш. Назарова, К. В. Данилко, В. А. Малиевский, Т. В. Викторова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 28-31.

56. Holster, A. Interleukin-10 gene polymorphism rs1800896 is associated with post-bronchiolitis asthma at 11-13 years of age / A. Holster, K. Nuolivirta, S. Törmänen [и др.] // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). – 2019. – Т. 108. – № 11. – С. 2064-2069.
57. Grant, A. V. Polymorphisms in IL10 are associated with total Immunoglobulin E levels and *Schistosoma mansoni* infection intensity in a Brazilian population / A. V. Grant, M. I. Araujo, E. V. Ponte [et al.]. – Text : electronic // *Genes and immunity*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927126/> (date accessed: 05.06.2024).
58. Iyer, S. S. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease / S. S. Iyer, G. Cheng // *Critical reviews in immunology*. – 2012. – Т. 32. – № 1. – С. 23-63.
59. Palivonaite, M. IL-10 Gene Rs1800871, Rs1800872, and Rs1800896 Polymorphisms and IL-10 Serum Levels Association with Pituitary Adenoma / M. Palivonaite, G. Gedvilaite, B. Glebauskiene [и др.] // *Biomedicines*. – 2022. – Т. 10. – № 8. – С. 1921.
60. Duffin, K. C. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking / K. C. Duffin, I. C. Freeny, S. J. Schrodi [и др.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Т. 129. – № 12. – С. 2777-2783.
61. Быстрицкая, Е. П. Полногеномный профиль метилирования днк и экспрессия генов *tlr2*, *TLR9*, *IL4*, *IL13* при атопическом дерматите у детей и подростков / Е. П. Быстрицкая, Н. Н. Мурашкин, А. И. Материкин [и др.] // *Иммунология*. – 2022. – Т. 43. – № 3. – С. 255-265.
62. Su, T. Association between IL13 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: a meta-analysis / T. Su, Y. Mi, L. Zhang [и др.] // *Gene*. – 2013. – Т. 515. – Association between IL13 gene polymorphisms and susceptibility to cancer. – № 1. – С. 56-61.
63. Inoue, N. Association of functional polymorphisms in promoter regions of *IL5*, *IL6* and *IL13* genes with development and prognosis of autoimmune thyroid

- diseases / N. Inoue, M. Watanabe, M. Morita [и др.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2011. – Т. 163. – № 3. – С. 318-323.
64. Choto, E. T. Interleukin-13 rs1800925/-1112C/T promoter single nucleotide polymorphism variant linked to anti-schistosomiasis in adult males in Murehwa District, Zimbabwe / E. T. Choto, T. Mduluz, M. J. Chimbari // *PLoS ONE*. – 2021. – Т. 16. – № 5. – С. e0252220.
65. Liew, F. Y. Interleukin-33 in health and disease / F. Y. Liew, J.-P. Girard, H. R. Turnquist // *Nature Reviews. Immunology*. – 2016. – Т. 16. – № 11. – С. 676-689.
66. Горбачева, А. М. Интерлейкин-33: друг или враг в борьбе против опухоли? / А. М. Горбачева, Н. А. Митькин // *Молекулярная биология*. – 2019. – Т. 53. – Интерлейкин-33. – № 5. – С. 774-789.
67. Wang, C. IL-33 signaling fuels outgrowth and metastasis of human lung cancer / C. Wang, Z. Chen, X. Bu [и др.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2016. – Т. 479. – № 3. – С. 461-468.
68. McKenzie, A. N. J. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity / A. N. J. McKenzie, H. Spits, G. Eberl // *Immunity*. – 2014. – Т. 41. – № 3. – С. 366-374.
69. Zhang, J.-M. Cytokines, inflammation, and pain / J.-M. Zhang, J. An // *International Anesthesiology Clinics*. – 2007. – Т. 45. – № 2. – С. 27-37.
70. Lucas, C. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 / C. Lucas, P. Wong, J. Klein [и др.] // *Nature*. – 2020. – Т. 584. – № 7821. – С. 463-469.
71. Смольникова, М. В. Ассоциация полиморфных маркеров генов *il4* (с-590т) и *il10* (с-597а) с псориатическим артритом / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – Т. 0. – № 3(2). – С. 190-193.
72. Герман, С. В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения / С. В. Герман, И. П. Бобровницкий,

А. В. Балакаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – № 8. – С. 525-530.

73. Юсупов, Ю. М. Анализ генофонда юго-восточных башкир в контексте их родовой структуры (по данным о полиморфизме Y-хромосомы) / Ю. М. Юсупов, Р. А. Схаляхо, А. Т. Агджоян [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. – 2019. – № 4. – С. 54-66.

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра геномики и биоинформатики

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой

 Исметов Ч. Э
подпись инициалы, фамилия

«20» июня 2024г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Полиморфные варианты генов цитокинов Th1/Th2 путей у коренных жителей
Российской Арктики как факторы предрасположенности к заболеваниям

тема

06.04.01 Биология

код и наименование направления

06.04.01.06. Геномика и биоинформатика

код и наименование магистерской программы

Руководитель


подпись, дата

руководитель группы
молекулярно-
генетических
исследований, к.б.н.
должность, ученая степень

М.В. Смольникова

Руководитель


подпись, дата

доцент, д.б.н.
должность, ученая степень

И.Е. Ямских

Выпускник


подпись, дата

И.В. Марченко

Рецензент


подпись, дата

к.б.н.
должность, ученая степень

Е.Ю. Брагина

Красноярск 2024