

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>

Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор)

Тийс Р.П.^{1,2}, Осипова Л.П.^{1,2}

1 – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦИГ СО РАН)»

630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10

2 – ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Данная работа посвящена изучению роли одного из важнейших цитокинов в организме человека, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Рассмотрено строение, функционирование молекулы ИЛ-6, связь его уровня в плазме крови с заболеваниями. Подробно описаны данные о генетическом полиморфизме гена ИЛ-6, *IL6 G(-174)C*, его распространении в человеческих популяциях и ассоциации с различными заболеваниями. Изучение данного цитокина и его генетического полиморфизма актуально с точки зрения популяционной генетики и персонализированной медицины, а также превентивной медицины, которая направлена на принятие профилактических мер и предотвращение развития серьезных недугов.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-6, генетический полиморфизм *IL6 G(-174)C*, заболевания, COVID-19, коренные народы, ЯНАО.

Для цитирования: Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика* 2022; 21(1): 14-27.

Автор для корреспонденции: Тийс Р.П., e-mail: kruosana@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWN-2022-0021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2022

Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review)

Tiis R. P.^{1,2}, Osipova L. P.^{1,2}

1 – Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

10, Ac. Lavrentieva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

2 – Novosibirsk State University

1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

This work is devoted to the study of the role of one of the most important cytokines in the human organism, interleukin-6 (IL-6). The structure and functioning of IL-6 molecule, the relationship of its level in blood plasma with diseases are considered. Data on genetic polymorphism of IL-6 gene, *IL6 G(-174)C*, its distribution in human populations and its association with various diseases are also described in detail. The study of this cytokine and its genetic polymorphism is relevant to population genetics and personalized medicine as well as preventive medicine aimed at taking preventive measures and preventing the development of serious diseases.

Keywords: cytokines, interleukin-6, *IL6 G(-174)C* genetic polymorphism, diseases, COVID-19, indigenous peoples, YaNAO.

For citation: Tiis R. P., Osipova L. P. Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2022; 21(1): 14-27. (In Russ.)

Corresponding author: R.P. Tiis, e-mail: kruosana@mail.ru

Funding. The work was carried out within the framework of the budget project FWN-2022-0021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.01.2022

Введение

Цитокины — группа белков, используемых клетками в качестве медиаторов для внутри- и межклеточной передачи сигналов. Цитокины регулируют широкий ряд биологических процессов, необходимых для поддержания нормального функционирования организма, таких как воспаление, репарация, пролиферация, дифференцировка и многие другие [1,2]. Выявлено и изучено около 200 видов цитокинов, большинство из которых имеет четырехспиральную топологию молекулы белка [3] и может быть классифицировано как провоспалительные или противовоспалительные цитокины, факторы роста, лимфокины или хемокины [4].

Цитокины вовлечены в развитие многих заболеваний, разные цитокины могут опосредовать схожие функции [5]. Например, провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли ФНО- α , интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 или ИЛ-6, модулируют функцию миокарда и способствуют прогрессированию сердечной недостаточности [6]. А ИЛ-4 и ИЛ-10 играют важную роль в процессе беременности, и их недостаток вносит вклад в развитие бесплодия или гипертонических заболеваний [5]. ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 вовлечены в развитие такого воспалительного процесса, как бронхиальная астма [7]. При повышенной выработке провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и интерферон-гамма ИНФ- γ , происходит активация лейкоцитов, что приводит к апоптозу нефронов и, как следствие, к хроническим заболеваниям почек [8].

Интерлейкин-6

Семейство цитокинов ИЛ-6 многогранно и включает в себя ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, кардиотропин-1 (СТ-1), кардиотропиноподобный цитокиновый фактор 1, цилиарный нейротрофический белковый фактор, фактор ингибирования лейкемии и онкостатин М. Члены этой семьи оказывают различное влияние на организм. Например, они влияют на метаболизм и воспаление костей, на развитие рака и других заболеваний, а также на такие органы, как кожа, поджелудочная железа, печень, легкие, репродуктивная система, мозг [9-12].

ИЛ-6 (он же IFNB2 или интерферон-бета-2, фактор дифференцировки В-клеток, HSF или фактор, стимулирующий гепатоциты) — один из самых широко изучаемых цитокинов. Он относится к числу наиболее активных цитокинов с широким спектром свойств.

Благодаря изучению процесса передачи внутриклеточного сигнала от молекулы ИЛ-6 были выявлены многие общие принципы действия цитокинов [13, 14].

В 1980 г. была клонирована кДНК размером 1,3 т.п.н. мРНК молекулы IFNB2, продуцируемой человеческими фибробластами [15], а в 1986 г. была клонирована полная молекула кДНК IFNB2. Проведенные *in vitro* процессы транскрипции и трансляции показали, что молекула белка ИЛ-6 имеет молекулярную массу 23,7 кДа и длину в 212 аминокислотных остатков, 30 из которых приходится на высоко гидрофобный N-терминальный конец [16]. Строение молекулы ИЛ-6 показано на **рис. 1**.

ИЛ-6 продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия [18]. Кроме того, что ИЛ-6 стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, он участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, повышает экспрессию тканевого фактора, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда [13], является мощным индуктором факторов роста, от его экспрессии зави-

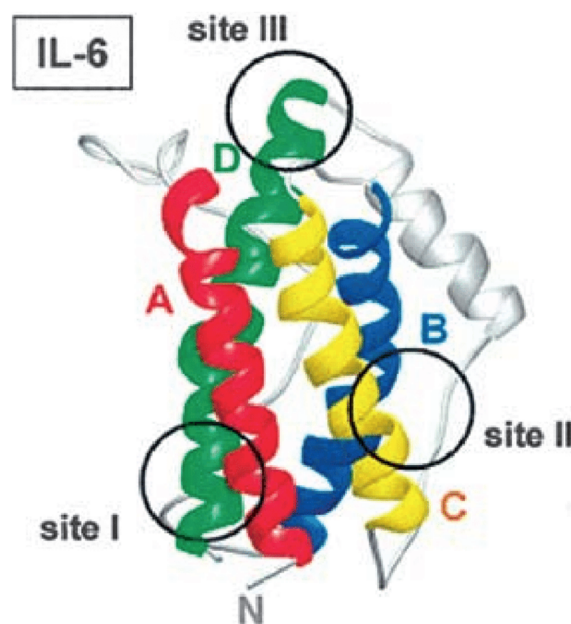


Рис. 1. Молекула ИЛ-6: состоит из четырех альфа-спиралей (цветные), соединенных соединительными петлями (серые); также показаны сайты связывания рецептора ИЛ-6 [17].

Fig. 1. IL-6 molecule: consists of four alpha helices (colored) connected by connecting loops (gray); the binding sites of the IL-6 receptor are also shown [17].

сит активность ангиотензина II [16, 19]. Было также показано, что на ИЛ-6 способны реагировать гемопоэтические стволовые клетки [20], многие нервные клетки [21], клетки гладких мышц [22], эмбриональные стволовые клетки [23]. Действие молекулы ИЛ-6 в организме показано на **рис. 2**.

Устойчивое нарушение регуляции ИЛ-6 вызывает начало и развитие различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. ИЛ-6 стимулирует В-клетки-2, что индуцирует выработку антител активированными В-клетками. В сочетании с TGF- β ИЛ-6 предпочтительно индуцирует дифференцировку наивных CD4-положительных Т-клеток в Th17-клетки и ингибирует TGF- β -индуцированное развитие регуляторных Т-клеток. Как следствие, дисбаланс Th17/Treg может вызывать начало и прогрессирование аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. ИЛ-6 индуцирует выработку белков острой фазы, таких как CRP, фибриноген, сывороточный амилоид А и гепсидин, но снижает синтез альбумина в гепатоци-

тах. Высокие постоянные уровни сывороточного амилоида А и гепсидина приводят к амилоидозу и анемии, соответственно. В костном мозге ИЛ-6 вызывает созревание мегакариоцитов в тромбоциты и активацию гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, ИЛ-6 способствует дифференцировке остеокластов и ангиогенезу, пролиферации кератиноцитов и мезангиальных клеток, а также росту клеток миеломы и плазмочитомы.

Известно, что ИЛ-6 регулирует иммунные клетки, активируя сигнальный комплекс, состоящий из ИЛ-6, молекулы его рецептора (IL6R) и общего сигнального рецептора gp130 (IL6ST) [14, 25]. Комплекс ИЛ-6 и IL6R связывается с белком gp130, тем самым вызывая его димеризацию и иницируя внутриклеточную передачу сигналов через путь JAK/STAT. Помимо активации канонического пути JAK/STAT, фосфатаза SHP-2 рекрутируется на фосфорилированный тирозином gp130, фосфорилируется с помощью JAK1 и тем самым опосредует активацию сигнального пути Ras-Raf-

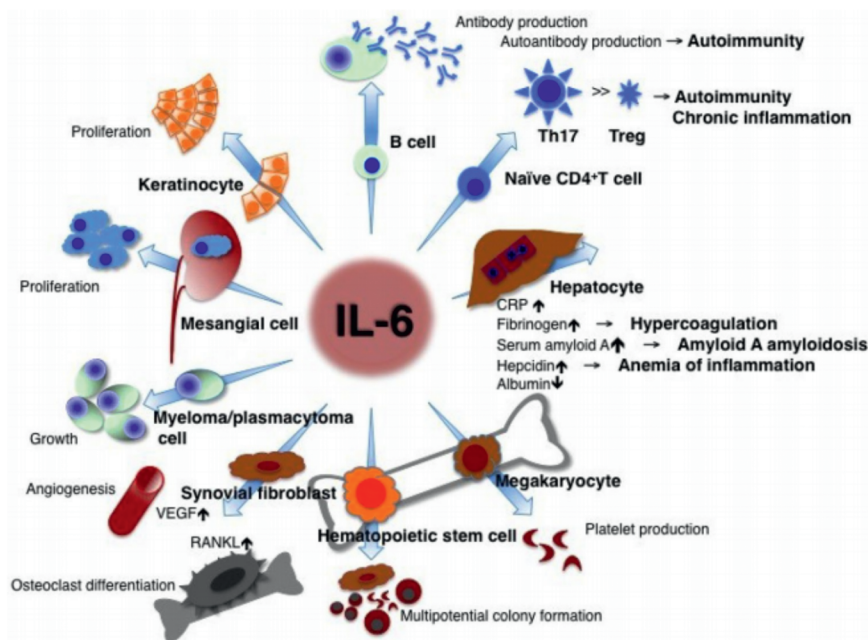


Рис. 2. Действие ИЛ-6 [24]. Treg – регуляторные Т-клетки; CRP – С-реактивный белок; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; RANKL – активатор рецептора лиганда NF-каппа В; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; Th-17 – клетки Т-хелперы 17; CD4 – лимфоциты, клетки-хелперы.

Fig. 2. Action of IL-6 [24]. Treg – regulatory T cells; CRP – C-reactive protein; VEGF – vascular endothelial growth factor; RANKL – NF-kappa B ligand receptor activator; TGF- β – transforming growth factor beta; Th-17 – T-helper cells 17; CD4 – lymphocytes, helper cells.

МАРК. Клетки, экспрессирующие gp130, даже в отсутствие IL6R, могут стимулироваться комплексом ИЛ-6 и растворимой формой sIL6R, и этот процесс получил название транс-передачи сигналов. То есть клетки, которые экспрессируют только gp130, могут стимулироваться только комплексом ИЛ-6 и sIL6R, тогда как клетки, которые экспрессируют IL6R, могут отвечать только на ИЛ-6 [26, 27].

Был сделан вывод, что именно транс-сигнал ИЛ-6 представляет провоспалительную часть биологической активности ИЛ-6, заключающуюся в привлечении воспалительных клеток, ингибировании их апоптоза и ингибировании регуляторной дифференцировки Т-клеток, а классическая передача сигналов включает противовоспалительную или регенеративную активность ИЛ-6 во время инфекции и воспаления, регенерацию эпителиальных клеток кишечника, ингибирование эпителиального апоптоза и активацию острой фазы ответа печени [28].

В последние годы уделяется особенное внимание изучению молекулярных основ иммунорегуляции и молекулярных механизмов участия ИЛ-6 в канцерогенезе и воспалительных процессах, сопряженных с развитием некоторых типов рака [29, 30]. Благодаря тому, что ИЛ-6 часто проявляет гормоноподобные свойства, влияющие на процессы гомеостаза в организме, и оказывает про- и противовоспалительные эффекты, в настоящее время он считается важной мишенью с точки зрения клинической терапии. Также обсуждаются влияние ИЛ-6 на врожденный и адаптивный иммунитет и возможные преимущества различных антагонистов ИЛ-6 [31].

Значение ИЛ-6 при некоторых заболеваниях

Кроме так называемой положительной роли в организме, ИЛ-6 имеет значение при различных заболеваниях. Известно, что у здоровых людей ИЛ-6 в плазме практически не обнаруживается, его уровни колеблются от 1 до 10 пг/мл. Однако они значительно увеличиваются во время воспаления и могут достигать 100–1000 нг/мл в септических условиях [27]. Значительное увеличение концентрации ИЛ-6 является предвестником развития полиорганной дисфункции и смертельного исхода [32].

В этом разделе приведены только некоторые из многочисленных исследований.

Так, ИЛ-6 рассматривают в качестве медиатора образования, роста и прогрессии опухолей различной природы и локализации. Например, аберрантная (на-

рушенная) продукция ИЛ-6 неопластическими клетками проявляла себя, как сильный фактор, способствующий росту множественной миеломы и других дискразий В-клеток, лимфомы Т-клеток, карцином почек и яичников и карциномы Капоши [33].

Повышенное содержание сывороточного ИЛ-6 является предиктором потери костной массы в постменопаузе, и этот эффект, по-видимому, наиболее актуален в течение первого десятилетия постменопаузы [34].

Исследование связи между диабетическим макулярным отёком и уровнями эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и ИЛ-6 в водянистой влаге камер глаза и в плазме крови выявило, что уровни VEGF и ИЛ-6 в камерах глаза значительно выше, чем в плазме крови, сильно взаимосвязаны и коррелируют с тяжёлым макулярным отёком [35].

Оценка уровня ИЛ-6 у больных циррозом печени (ЦП) вирусной, алкогольной и смешанной этиологией в Пермском крае показала, что развитие ЦП вне зависимости от этиологического фактора характеризуется гиперпродукцией провоспалительного цитокина ИЛ-6, отражающего тяжесть поражения гепатоцитов, выраженность воспалительного процесса и прогрессирование заболевания [36]. Также было показано, что существенно повышенное содержание в крови ИЛ-6 может служить наиболее специфическим ранним маркером развития вирусного гепатита С у детей первого года жизни [37]. В исследовании, проведенном таджикскими учеными, также показало, что по мере ухудшения функционального состояния печени у больных ЦП происходило увеличение содержания ИЛ-6. Больные с ЦП класса С имели более высокие показатели ИЛ-6, чем больные с ЦП классов А и В [38].

При обследовании 140 детей г. Москвы с различными формами бронхолегочной патологии и разной выраженностью легочного фиброза было выявлено существенное повышение концентраций противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-6 в крови по сравнению с группой условно здоровых детей [39]. Длительное повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у больных деструктивным панкреатитом коррелирует с высокой частотой развития осложнений и летальностью пациентов [40]. ИЛ-6 принадлежит ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф. По уровням ИЛ-6 делают прогнозы в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [41]. Такие факторы риска ССЗ, как курение, физические нагрузки и стресс приводят к повышению концентрации ИЛ-6 [42, 43].

В связи с возникновением и распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 стоит обра-

тить внимание еще на одну важную роль ИЛ-6. В настоящий момент уровень ИЛ-6 в крови больных рассматривается как прогностический маркер развития данного заболевания [44, 45]. Было обнаружено, что коронавирус SARS-CoV-2 способен приводить к излишнему, нерегулируемому иммунному ответу в организме индивида, так называемому «цитокиновому шторму» (ЦШ). Данный синдром проявляется в нарушении регуляции синтеза широкого ряда цитокинов, как провоспалительных, иммунорегуляторных, так и противовоспалительных, и хемокинов, что отражает патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета. В результате ЦШ нарушается функция свертываемости крови, вырабатывается избыточное количество медиаторов воспаления, а также очагов разрушения собственных клеток и тканей организма. При усилении этих процессов иммунная реакция становится неконтролируемой, может развиваться иммунная недостаточность, что способствует присоединению бактериальных инфекций. Развиваются агрессивный воспалительный процесс и системное повреждение тканей, что часто становится причиной нарушения работы внутренних органов и гибели пациентов [46]. В патогенезе синдрома ЦШ при COVID-19 большое значение придается именно ИЛ-6. Исследователи фиксируют повышение уровня этого ИЛ у пациентов. Было проведено сравнение уровней ИЛ-6 у пациентов с осложненным и неосложненным течением COVID-19. К первой группе относились пациенты, требующие госпитализации, пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом, и те, которым при госпитализации устанавливалось тяжелое или критическое течение заболевания. У тяжелобольных пациентов уровни ИЛ-6 в сыворотке крови были 2,9 раза выше, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания [44]. Ruan с соавт. выявили значительно большее повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими [47]. В связи с этим исследователи предположили, что если ингибировать ИЛ-6, то можно повлиять на исход заболевания у пациентов с тяжелым течением. Для этого стали применять препарат тоцилизумаб, представляющий собой гуманизированные антитела, блокирующие рецептор IL6R, и получили данные, свидетельствующие о его эффективности. Однако более точное определение эффективности применения тоцилизумаба в лечении COVID-19 требует дополнительных клинических исследований [48].

Антицитокиновая терапия тоцилизумабом не нова. Этот препарат одобрен в России и многих других

странах для лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, болезнь Кастлемана и ювенильный идиопатический артрит, в развитии которых, как уже было описано выше, ИЛ-6 играет немаловажную роль [28, 49, 50].

Успешное применение тоцилизумаба в клинике положило начало созданию других блокаторов, в том числе на основе антител, связывающих и нейтрализующих цитокин ИЛ-6 человека. Так, например, разрабатываемый в одной из лабораторий Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук новый подход к антицитокиновой терапии основан на использовании биспецифических антител, которые способны одновременно связывать две мишени: цитокин и поверхностный клеточный маркер, характерный для выбранного типа клеток. Механизм действия таких биспецифических антител ещё недостаточно изучен, но предполагается, что секретируемый определенным типом клеток цитокин захватывается бифункциональным агентом. Таким образом, осуществляется специфическая блокировка продукции фактора только из «патогенного» источника, тогда как «физиологический» цитокин производится в нормальных количествах. Определение клеточных источников «патогенного» ИЛ-6 при аутоиммунных и раковых заболеваниях поможет использовать такие конструкции для нейтрализации только «вредного» цитокина [14].

Полиморфизм G(-174)C гена IL6

Ген *IL6* локализуется на коротком плече хромосомы 7 в области 7p15-21 [51]. Наиболее изученным полиморфизмом является замена G/C в положении -174 промоторной области гена *IL6*, или *IL6 G(-174)C*, который был идентифицирован в 1998 г. [52]. Исследователи хотели объяснить уникальный циклический характер концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, и предположили, что регуляция экспрессии *IL6* у этих пациентов отличается от нормальных индивидуумов, возможно, в результате первичного полиморфизма 5'-фланкирующих областей гена. Было показано, что в группе из 383 здоровых мужчин и женщин частота -174C составила 0,403 (95% ДИ 0,37–0,44). Для сравнения, 92 пациента с системным ювенильным ревматоидным артритом имели различную общую частоту генотипа, особенно у тех, у кого болезнь началась в возрасте до 5 лет. В основном это было связано со статистически значимой меньшей частотой генотипа CC в этой группе. При сравнении конструкций 5'-первичной фланкиру-

ющей области в люциферазном репортерном векторе, временно трансфицированном в клетки HeLa, конструкция -174C показала экспрессию в 0,624 раза ниже, чем конструкция -174G. После стимуляции липополисахаридом (LPS) или ИЛ-1 экспрессия конструкции -174C существенно не изменилась через 24 часа, тогда как экспрессия конструкции -174G увеличилась в 2,35 и 3,60 раза, соответственно, по сравнению с нестимулированным уровнем. В выборке из 102 здоровых субъектов было обнаружено, что вариант -174C связан со значительно более низкими уровнями ИЛ-6 в плазме.

Итак, носительство функционального полиморфного варианта -174C ассоциируется с более низким уровнем экспрессии *IL6*, а его частота у европейцев, включая шотландцев, французов, чехов, поляков, итальянцев, составляет в среднем около 40% [19, 53–58].

Однако среди жителей нашей страны получены частоты, которые отличаются от средних показателей для европейцев. Так, частота -174C среди женщин репродуктивного возраста г. Симферополь составила всего 13,3% [59], а среди жителей г. Курска – 50,6% [60], г. Москвы – 50% [61] и 46,9% [62]. В выборке русских г. Новосибирска частота варианта *IL6* -174C составила 44,8% [63]. Среди татар, проживающих в Башкирии, этот вариант встречается с частотой 19% [64], а у коми-зырян и удмуртов – 46% и 25%, соответственно [65].

В белорусской популяции его частота составляет 47,2% [66]. Среди испанцев и европеоидов Бразилии *IL6* -174C встречается с частотой 19,9% [58] и 27,3%, соответственно [67], среди афро-американцев – 16% [58], в арабских странах – около 20% [65].

Примечательно, что в странах Африки, таких, как Ангола, Танзания, Нигерия, этот вариант практически не встречается, а преобладает вариант -174G. Среди азиатов частота варианта *IL6* -174C довольно низка и колеблется от 0% до 20% [58, 68, 69].

На основании публикации суммарных индексов нагрузки патогенами, рассчитанных по историческим данным для девяти инфекционных заболеваний (малярия, проказа, лихорадка денге, тиф, туберкулез и другие) [70], было обнаружено, что частота предкового варианта -174G, определяющего более высокий уровень транскрипции гена *IL6* и более сильный воспалительный ответ, положительно коррелирует с индексом патогенной нагрузки ($R = 0,768$, $p < 0,0001$). Также было предположено, что частота варианта -174G в европеоидных популяциях могла понизиться из-за снижения давления отбора при уменьшении нагрузки патогенами в связи с особенностями климата [65].

Полиморфизм *IL6* G(-174)C и его связь с заболеваниями

Результаты разнообразных исследований ассоциации полиморфизма *G(-174)C* с заболеваниями носят противоречивый характер: носительство одних и тех же генетических вариантов *IL6* -174 может играть как защитную роль, так и способствовать развитию заболевания. Предполагают, что снижение частоты потенциально защитного генотипа *CC* у молодых пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом может отражать участие этого варианта в его патогенезе [52]. Яцкив с соавт. показали, что полиморфный вариант *G(-174)C* гена *IL6* оказывает влияние на формирование предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту и ревматоидному артриту у детей и взрослых в белорусской популяции. Они установили, что частота встречаемости гомозигот *CC* ($p = 0,01$; $OR = 2,19$; 95 % CI [1,31–3,67]) и минорного варианта -174C ($p = 0,03$; $RO = 1,44$; 95 % CI [1,04–2,00]) достоверно выше у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в целом и достигает двукратной разницы в группе девочек ($p = 0,04$; $OR = 2,55$; 95 % CI [1,22–5,36]) по сравнению с группой условно здоровых детей [66].

Поскольку известно, что уровень ИЛ-6 повышен при болезни Крона, Sawczenko и соавт. предположили, что задержка роста у пациентов будет зависеть от генотипа по -174*IL6*. Они обнаружили, что английские и шведские дети с болезнью Крона и генотипом *IL6* -174GG имели более высокий уровень задержки роста при постановке диагноза и имели более высокие уровни индуцированного ИЛ-6 маркера воспаления С-реактивного белка, чем дети с генотипами *GC* или *CC* [71].

В выборке 180 пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга (BAVM) была обнаружена связь между гомозиготностью по варианту *IL6* -174G и большим риском внутричерепного кровоизлияния по сравнению с носителями -174C ($OR = 2,62$) [72]. В ткани мозга пациентов с BAVM обнаружили, что самые высокие уровни белка и мРНК ИЛ-6 были связаны с генотипом *IL6* -174GG по сравнению с генотипами *GC* и *CC*. Уровни белка ИЛ-6 были увеличены в ткани BAVM у пациентов с геморрагическими проявлениями по сравнению с пациентами без кровотечения. Исследования *in vivo* показали, что ИЛ-6 усиливает экспрессию и активность ИЛ-1В, ТНФ- α , ИЛ-8 и нескольких матриксных металлопротеиназ (MMP3, MMP9 и MMP12). ИЛ-6 также увеличивал пролифе-

рацию и миграцию культивируемых эндотелиальных клеток головного мозга человека. Поэтому предположили, что экспрессия *IL6* может модулировать нижестоящие провоспалительные и ангиогенные мишени, которые вносят вклад в развитие внутричерепных кровоизлияний у пациентов с BAVMs [73].

Mohlig с соавт. исследовали связь полиморфизма *-174GC* с развитием сахарного диабета 2 типа. Авторы пришли к выводу, что люди с ожирением, индексом массы тела более или равным 28 кг/м² и генотипом *CC* имеют более чем в 5 раз повышенный риск развития с развитием сахарного диабета 2 типа по сравнению с носителями остальных генотипов [74].

Исследователями из Дании показано, что вариант *IL6 -174C* высоко ассоциирован с развитием диабета 1 типа у женщин [75]. В исследовании Кузьминой и Хотулевой выявлено, что наличие генотипа *CC* по сравнению с генотипом *GG* повышает риск развития метаболического синдрома в 4,6 раза (OR=4,6; 95% CI 1,463–14,467; $p<0,05$) и сахарного диабета 2 типа в 4,2 раза (OR=4,184; 95% CI 1,555–11,258; $p<0,05$), что свидетельствует об участии *IL6* в развитии инсулинорезистентности и ожирения [76]. Однако в мета-анализе 21 исследования с более 20 000 участников показано, что генотипы *GC* и *CC* полиморфизма *IL6 G(-174)C* были ассоциированы со сниженным риском развития диабета 2 типа (OR 0,91, $p=0,037$) [77].

Fernandez-Real с соавт. изучали возможную ассоциацию полиморфизма гена *IL6* с уровнями липидов плазмы натошак и показателями теста толерантности к глюкозе у здоровых субъектов. Несмотря на сходство групп индивидов с вариантами *G* и *C* в положении *-174* по возрасту, полу, индексу массы тела и соотношению объемов талии к бедрам, носители варианта *G* имели почти вдвое большие уровни триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови, более высокие содержание жирных кислот натошак и показатели теста толерантности к глюкозе, несколько более низкий уровень липопротеинов высокой плотности, чем у носителей варианта *C*. Уровни ИЛ-6 в сыворотке положительно коррелировали с уровнями триглицеридов натошак, триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности и свободных жирных кислот после нагрузки и отрицательно с холестерином липопротеинов высокой плотности. Авторы пришли к выводу, что носители варианта *G*, связанного с повышенной секрецией ИЛ-6, склонны к липидным нарушениям [78].

Исследование наличия связи между полиморфизмом *G(-174)C* и индексами ожирения у франко-канадских мужчин показало, что гомозиготы *-174GG* имели

наименьшую окружность талии [79], а среди бразильцев вариант *-174G* оказался ассоциирован с повышенным риском развития метаболического синдрома [80]. Однако в исследовании 2255 здоровых женщин и 980 здоровых мужчин, а также в мета-анализе 26 944 человек не было найдено доказательств существенной связи между полиморфизмом *G(-174)C* и ожирением [81].

В исследовании Волчковой доказана ассоциация варианта *C* с развитием мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких [82]. Большое количество исследований показало, что генотип *IL6 -174GC* ассоциирован с высоким риском значительного стеноза коронарной артерии и является сильным предиктором ишемической болезни сердца [83].

В исследовании, проведенном в китайской популяции в группах, состоящих из 296 лиц с заболеваниями коронарных артерий и 327 здоровых индивидов, показано, что генотип *IL-6 -174CC*, по сравнению с генотипом *GG*, повышает риск развития данного заболевания (OR = 1,94; 95 % CI [1,13–3,37]) [69]. В выборке 305 пациентов с инсультом из Китая и 326 здоровых лиц, показано, что генотип *CC* и *C* вариант полиморфизма *G(-174)C* ассоциированы с повышенным риском развития инфаркта мозга [84]. Напротив, было показано, что генотип *-174CC* достоверно реже встречался у больных гипертонической болезнью, перенесших ишемический инсульт в популяции Ирландии, а носительство варианта *G* ассоциировано с развитием этого осложнения [85].

В исследовании, проведенном Минушкиной с соавт., генотип *-174GG* оказался ассоциирован с увеличением массы миокарда левого желудочка, развитием систолической и диастолической дисфункций миокарда. Это коррелирует с данными о повышенной экспрессии *IL6* у носителей этого варианта. Взаимодействуя с ангиотензином и вызывая экспрессию факторов роста, ИЛ-6 при повышении уровня может приводить к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и сосудистых осложнений [86].

Исследование выборки русских взрослых и детей из города Новосибирска показало, что полиморфизм *G(-174)C* гена *IL6* ассоциирован с атопическим дерматитом. Носительство полиморфного генотипа повышает риск развития этого заболевания в 1,7 раза (95% ДИ 1,1–2,9; $p=0,028$) [63].

Foster с соавт. обнаружили сильную связь между полиморфизмом *G(-174)C* и восприимчивостью к саркоме Капоши у ВИЧ-инфицированных мужчин. Гомозиготы по *-174 G*, связанному с повышенной продукцией ИЛ-6, были чрезмерно представлены среди пациентов с саркомой [87].

Оценка ассоциации полиморфизма *IL6 G(-174)C* с предрасположенностью к раку пищевода в выборках 168 больных и 201 здорового индивида показала, что у больных, которые не имеют вариант *-174C*, повышен риск развития этого заболевания (OR=2,29; p=0,001) и метастазирования (OR=2,49; p=0,005) [88].

В настоящее время ученые всего мира усиленно исследуют тему, направленную на поиск индивидуальных генетических особенностей, которые определяют различия в иммунном ответе на инфекцию SARS-CoV-2 и могут объяснить варианты клинического течения COVID-19 и различия в показателях заболеваемости и смертности от данной вирусной инфекции у населения разных стран [89, 90]. Однако доступных данных пока немного. Например, известно, что полиморфизм *IL6 G(-174)C* в значительной степени связан с тяжестью коронавирусной пневмонии [91]. А Feng с соавт. продемонстрировали, что носители генотипа *IL6 -174GC* имели в 2,42 раза более высокий риск развития септического шока, вызванного пневмонией, что означает более высокую тенденцию к тяжелым пневмониям у пациентов, несущих *IL6 -174C* [92]. Очевидно, что подобные исследования очень актуальны в настоящее время и будет проведено еще множество исследований о связи полиморфизма генов цитокинов, включая ИЛ-6, с коронавирусной инфекцией и тяжестью течения COVID-19. Тем не менее, на основании уже имеющихся данных о роли полиморфизма *IL6* в развитии легочных, вирусных заболеваний, ССЗ ученые считают, что полиморфизм в этом гене следует рассматривать в качестве основного фактора для понимания терапевтического ответа при COVID-19 [93]. Кроме того, исследование полиморфизма генов цитокинов и других важных маркеров, имеющих отношение к COVID-19, важно и на популяционном уровне для выявления наиболее предрасположенных групп населения к тяжелому течению инфекции. Также эти данные позволят разработать наиболее эффективные методы профилактики и лечения заболевания.

Обсуждение

Как видно из обзора, сам ИЛ-6 и генетический полиморфизм *IL6 G(-174)C* имеют большое значение для понимания патогенеза широкого ряда заболеваний. Это и сердечно-сосудистые, и бронхолегочные, онкологические, аутоиммунные заболевания, имеющие неинфекционную и инфекционную природу. Тем не менее, результаты проводимых исследований нередко противоречат друг другу. Именно поэтому изучение

данного цитокина и его генетического полиморфизма, а также подобных ему биомаркеров, остается актуальным с точки зрения популяционной генетики и персонализированной медицины. Кроме того, выявление особенностей распределения полиморфных вариантов таких генов в разных человеческих популяциях может способствовать пониманию того, как формировался тот или иной генофонд, как проходил процесс отбора и какие аллельные варианты могут выполнять адаптивную роль для конкретной популяции.

В нашей лаборатории на протяжении многих лет изучаются генофонды и генетические профили коренных народов, включая малочисленные, проживающих в Северной Сибири (Ямало-Ненецком автономном округе), а также бурятов Восточной Сибири, и других коренных этносов [94–96]. Данные о распределении полиморфных вариантов *IL6 G(-174)C* в этих популяциях скудны. Этот вопрос находится на начальной стадии изучения.

Рассмотрим ситуацию на примере коренных жителей ЯНАО. Согласно официально опубликованным данным Роспотребнадзора (<http://89.rospotrebnadzor.ru/s/89/files/directions/monitoring/146492.pdf>), экологическая ситуация на территории проживания народов, а также структура заболеваемости населения ЯНАО не совсем благоприятны. Качество атмосферного воздуха населенных пунктов ЯНАО определяется интенсивностью загрязнения предприятиями по добыче нефти и газа, объектами жилищно-коммунального хозяйства и автомобильным транспортом. При этом воздействие атмосферных загрязнений усугубляется воздействием тяжелых металлов, поступающих из других объектов среды обитания. По данным мониторинга в 2016 г. отмечено превышение гигиенических нормативов содержания железа, марганца в питьевой воде централизованных систем водоснабжения в 380 пробах. Все эти экологические проблемы содействуют распространённости инфекционных и других заболеваний и влияют на здоровье населения ЯНАО в целом.

На примере ЯНАО можно понять, что экологическая среда, в которой проживает данное население, а также состояние его здоровья пока далеки от идеального. Изученный нами ИЛ-6 является важным биологическим маркером, по которому можно судить о том, как может отреагировать иммунитет индивида и организм в целом на тот или иной патоген при определенных условиях окружающей среды. Он принимает участие во множестве процессов, происходящих в организме человека, а также в развитии многих серьезных заболеваний. Поэтому в нашей лаборатории планируем

ется исследование распространения полиморфизма *IL6 G(-174)C* среди коренных этносов Сибири, что явится вкладом в достижение индивидуального и популяционного благополучия населения в плане здоровья. Подобного рода исследования особенно важны также и в плане геногеографии.

Литература

1. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines. *Eur. J. Immunology*. 2007; 37:34–45. doi: 10.1002/eji.200737772.
2. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int. Anesthesiol. Clinics*. 2007; 45:27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
3. Ray A., Gulati K., Joshi J., Guhathakurta S., Rai N. Cytokines and their role in health and disease: A brief overview. *MOJ Immunology*. 2016; 4: 1–9. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121.
4. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Investigation*. 2008; 118: 3546–3556. doi: 10.1172/JCI36130.
5. Kakar S. Cytokines evolution: Role in various diseases. *Curr. Med. Res. Practice*. 2015; 5:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2015.07.002>.
6. Aukrust P., Ueland T., Lien E., et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiology*. 1999; 83: 376–382. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00872-8.
7. Kips J.C. Cytokines in asthma. *Eur. Respir. Journal*. 2001; 18:24–33. doi: 10.1183/09031936.01.00229601.
8. Muscaritoli M., Molino A., Bollea M.R., Fanelli F.R. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2009; 12:378–383. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832c7ae1.
9. Richards C.D. The enigmatic cytokine oncostatin M and roles in disease. *ISRN Inflammation*. 2013; 512103:1–23. doi: 10.1155/2013/512103.
10. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biology*. 2014; 6: a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
11. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9:7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
12. Gonçalves A., Machado R., Gomes A.C., da Costa A. Nanotechnology solutions for controlled cytokine delivery: An applied perspective. *Appl. Sciences*. 2020; 10. <https://doi.org/10.3390/app10207098>.
13. Roldan V., Marin F., Martinez J.G., et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiology*. 2005; 95: 881–882. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.016.
14. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С., Ефимов Г.А., Недоспасов С.А. Интерлейкин 6 – от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням. *Молекулярная биология*. 2015; 49(6):1–7. doi: 10.7868/S0026898415060063.
15. Weissenbach J., Chernajovsky Y., Zeevi M., et al. Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1980; 77: 7152–7156. doi: 10.1073/pnas.77.12.7152.
16. Zilberstein A., Ruggieri R., Korn J.H., Revel M. Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J*. 1986; 5: 2529–2537.
17. Toumpanakis D., Vassilakopoulos T. Molecular mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6). *Pneumon*. 2007; 20 (2): 154–167.
18. Гайкова Я.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н., Вавилова Т.В., Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник аритмологии*. 2009; 58:52–59.
19. Sen A., Paine S.K., Chowdhury I.H., et al. Impact of interleukin-6 promoter polymorphism and serum interleukin-6 level on the acute inflammation and neovascularization stages of patients with Eales' disease. *Mol Vis*. 2011; 17:2552–2563.
20. Audet J., Miller C.L., Rose-John S., Piret J.M., Eaves C.J. Distinct role of gp130 activation in promoting self-renewal divisions by mitogenically stimulated murine hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 1757–1762. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1757>.
21. März P., Cheng J.C., Gadiant R.A., et al. Sympathetic Neurons can produce and respond to Interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 3251–3256. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3251>.
22. Klouche M., Bhakdi S., Hemmes M., Rose-John S. Novel Path of activation of primary human smooth muscle cells: upregulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *J. Immunol*. 1999; 163:4583–4589.
23. Viswanathan S., Benatar T., Rose-John S., Lauffenburger D.A., Zandstra P.W. Ligand/receptor signaling threshold (LIST) model accounts for gp130-mediated embryonic stem cell self-renewal responses to LIF and HIL-6. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2002; 20:119–138. doi: 10.1634/stemcells.20-2-119.
24. Tanaka T., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Disease. *Int J Biol Sci*. 2012; 9:1227–1236. doi: 10.7150/ijbs.4666.
25. Boulanger M.J., Chow D., Brevnova E.E., Garcia K.C. Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science*. 2003; 300:2101–2104. doi: 10.1126/science.1083901.
26. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the proinflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012; 8(9): 1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989.
27. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2: 5–11. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001.
28. Hibi M., Murakami M., Saito M., et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell*. 1990; 63(6): 1149–1157. doi: 10.1016/0092-8674(90)90411-7.
29. Grivennikov S., Karin E., Terzic J., et al. IL6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis associated cancer. *Cancer Cell*. 2009; 15:103–113. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
30. He G., Dhar D., Nakagawa H., et al. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL6 signaling. *Cell*. 2013; 155: 384–396. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.031.
31. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2015; 16:448–457. doi: 10.1038/ni.3153.
32. Булава Г.В., Шабанов А.К., Никитина О.В., Кислухина Е.В. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с острыми состояниями в зависимости от развития сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2018; 7(1): 13–19. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19.
33. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature*, 1988; 332:83–85. doi: 10.1038/332083a0.
34. Scheidt-Nave C., Bismar H., Leidig-Bruckner G., et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2001; 86:2032–2042. doi: 10.1210/jcem.86.5.7445.
35. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2002; 133:70–77. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01269-7.
36. Булатова И.А., Щекотова А.П., Падучева С.В., Долгих О.В. и др. Значение интерлейкина-6 и полиморфизма его гена (C174G) при вирусных, алкогольных и смешанных циррозах печени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 100–103. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103>.

37. Кирсанова Т.А. Интерлейкины как один из возможных маркеров ранней диагностики вирусного гепатита С у детей первого года жизни. Журнал инфектологии. 2013; 5(4): 25-29. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-25-29>.
38. Мироджев Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин 6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. Клиническая медицина. 2012; 1:47-49.
39. Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г. Маркеры фибрирования при хронической бронхолегочной патологии у детей. Российский педиатрический журнал. 2015; 18(1):14-20.
40. Heath D., Cruickshank A., Gudgeon M., et al. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response potential as early means of severity assessment in acute pancreatitis. Gut. 1993; 34(1):41-45. doi: 10.1136/gut.34.1.41.
41. Subirana I., Fitó M., Diaz O., et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. Scientific Reports. 2018; 8:3191. doi: 10.1038/s41598-018-21482-y.
42. Northoff H., Weinstock C., Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. Int J Sports Med. 1994; 15:167-171. doi: 10.1055/s-2007-1021132.
43. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C., Grimble R.F. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. Clin Sci. 1995; 88:485-489. doi: 10.1042/cs0880485.
44. Coomes E.A., Haghighyan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rev Med Virol. 2020; 30(6). 1-9. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.
45. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Intern Med. 2020; 180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
46. Насонов Е.И. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(3):245-261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261.
47. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020; 46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
48. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
49. Астраханцева И.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Круглов А.А., Недоспасов С.А. Современная антицитокиновая терапия аутоиммунных заболеваний. Биохимия. 2014; 79:1607-1618.
50. Ефимов Г.А., Круглов А.А., Шварев Д.С., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Новые тенденции в антицитокиновой терапии. Российский иммунологический журнал. 2014; 8:706-710.
51. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. Annu Rev Immunol. 2005; 23:1-21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
52. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J. Clin. Invest. 1998; 102:1369-1376. doi: 10.1172/JCI2629.
53. Basso F., Lowe G.D., Rumley A., McMahon A., Humphries S.E. Interleukin-6 -174G > C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22(4): 599-604. doi: 10.1161/01.atv.0000013283.84306.1a.
54. Pola R., Flex A., Gaetani E., Pola P., Bernabei R. The -174G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and essential hypertension in an elderly Italian population. J. Hum. Hypertens. 2002; 16(9):637-640. doi: 10.1038/sj.jhh.1001462.
55. Holla L.I., Fassmann A., Stejskalova A., et al. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. J. Periodontol. 2004; 75(1):30-36. doi: 10.1902/jop.2004.75.1.30.
56. Mazur G., Bogunia-Kubik K., Wrobel T., et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms do not associate with the susceptibility for multiple myeloma. Immunol. Lett. 2005; 96(2): 241-246. doi: 10.1016/j.imlet.2004.08.015.
57. Vaxillaire M., Veslot J., Dina C., et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. Diabetes. 2008; 57(1):244-254. doi: 10.2337/db07-0615.
58. Cross D.C., Ivacic L.C., Stefanski E.L., McCarty C.A. Population based allele frequencies of disease associated polymorphisms in the Personalized Medicine Research Project. BMC Genetics. 2010; 11:51. doi: 10.1186/1471-2156-11-51.
59. Шурыгина О.В. Генетически детерминированные нарушения иммунного ответа у больных с пиелонефритом. Научно-квалификационная работа, Симферополь. 2018. 37 с.
60. Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(3):27-33. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33.
61. Минушкина Л.О., Асейчева О.Ю., Кочкина М.С., Никитин А.Г., Затеишиков Д.А. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017; 23(2):103-111. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111.
62. Зотова И.В., Бровкина А.Н., Фаттахова Э.Н. и др. Генетический полиморфизм факторов системы воспаления, ассоциированные с тромбозомболическими осложнениями мерцательной аритмии. Российский кардиологический журнал. 2015; 10(126): 35-41. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-35-412015>.
63. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Колесник К.Н., Алешкина А.В., Акиншина Е.И., Немчинова О.Б. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при atopическом дерматите. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 5:24-27. doi: 10.17116/klinderma201514524-27.
64. Timasheva Y.R., Nasibullin T.R., Zakirova A.N., Mustafina O.E. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. Biochem. Genet. 2008; 46(1-2):64-74. doi: 10.1007/s10528-007-9130-x.
65. Боринская С.А., Гуреев А.С., Орлова А.А., и др. Распределение частот аллелей по полиморфизму -174G/C регуляторного участка гена интерлейкина 6 (IL6) в населении России и мира. Генетика. 2013; 49(1):113-124. doi: 10.7868/S0016675813010037.
66. Яцкив А.А., Большакова Д.В., Чичко А.М., и др. Влияние полиморфизма -174G/C гена IL-6 на вероятность развития ревматоидного артрита у детского и взрослого населения Республики Беларусь. Докл. Нац. акад. Наук Беларуси. 2018; 62(5):608-614. doi: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-5-608-614>.
67. Campos L.P., Graciolo V., Sousa M.M., Martins B.R., Souza S.W. Polymorphisms rs1800795 of interleukin-6 and rs228145 of interleukin-6 receptor genes in Euro-Brazilians with adult-onset type 1 diabetes mellitus. Genetics and Molecular Research. 2019; 18:3. doi: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr18260>.
68. Hayakawa T., Takamura T., Hisada A., et al. IL-6 gene polymorphism -174G/C does not contribute substantially to hyperlipidaemia and Type II diabetes mellitus in Japanese men. Diabetologia. 2002; 45(3):453-454. doi: 10.1007/s00125-001-0722-4.
69. Sun G.Q., Wu G.D., Meng Y., Du B., Li Y.B. IL-6 gene promoter polymorphisms and risk of coronary artery disease in a Chinese population. Genetics and Molecular Research. 2014; 13(3): 7718-7724. <http://dx.doi.org/10.4238/2014.September.26.9>.
70. Murray D.R., Schaller M. Historical prevalence of infectious diseases within 230 geopolitical regions: A tool for investigating origins of culture. J. Cross-Cultural Psychology. 2010; 41(1): 99-108. doi: 10.1177/00220222109349510.
71. Sawczenko A., Azooz O., Paraszczuk J. et al. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. Proc. Nat. Acad. Sci. 2005; 102:13260-13265. doi: 10.1073/pnas.0503589102.

72. Pawlikowska L., Tran M.N., Achrol A.S., et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2004; 35: 2294–2299. doi: 10.1161/01.STR.0000141932.44613.b1.
73. Chen Y., Pawlikowska L., Yao J.S., et al. Interleukin-6 involvement in brain arteriovenous malformations. *Ann. Neurol*. 2006; 59:72–80. doi: 10.1002/ana.20697.
74. Mohlig M., Boeing H., Spranger J., et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2004; 89: 1885–1890. doi: 10.1210/jc.2003-031101.
75. Kristiansen O.P., Nolsøe R.L., Larsen L., et al. Association of a functional 17b-estradiol sensitive IL6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females. *Human Molecular Genetics*. 2003; 12(10): 1101–1110. doi: 10.1093/hmg/ddg132.
76. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Полиморфизм гена интерлейкина-6 как критерий риска развития метаболических нарушений у больных профессиональной бронхиальной астмой. *Профилактическая медицина*. 2016; 19(2): 44–44.
77. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., et al. IL6 Gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes. Joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes*. 2006; 55:2915–2921. doi: 10.2337/db06-0600.
78. Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Richart C., Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2000; 85: 1334–1339. doi: 10.1210/jcem.85.3.6555.
79. Berthier M.T., Paradis A.M., Tchernof A., et al. The interleukin 6 -174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men. *J. Hum. Genet*. 2003; 48:14–19. doi: 10.1007/s100380300002.
80. Norde M.M., Oki E., Carioca A.A., et al Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. *Clin Nutr*. 2018; 37(2): 659–666. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.009.
81. Qi L., Rifai N., Hu F.B. Interleukin-6 receptor gene, plasma C-reactive protein, and diabetes risk in women. *Diabetes*. 2009; 58(1): 275–278. doi: 10.2337/db08-0968.
82. Волчкова Е.А. Анализ клинических, генетических и биохимических факторов, способствующих возникновению мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Автореферат дисс.... канд. мед. наук, Москва. 2016. — 24 с.
83. Смирнова О.В., Каблуков В.С. Особенности полиморфизма гена ИЛ-6 (IL-6-174G/C; IL-6-572G/C) у пациентов различных этнических групп с ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2018; 10(5):108–118. doi: 10.12731/wsd-2018-5-108-118.
84. Han Y.H. Association between IL6 polymorphism and risk of cerebral infarction. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14(4): 16438–16443. doi: 10.4238/2015.December.9.14
85. Balding J., Livingstone W.J., Pittock S.J., et al. The IL-6 G-174C polymorphism may be associated with ischemic stroke in patients without a history of hypertension. *Irish journal of medical science*. 2004; 173(4):200–203. <https://doi.org/10.1007/BF02914551>.
86. Минушкина Л.О., Чумакова О.С., Селезнева Н.Д. и др. Развитие гипертрофии левого желудочка, ассоциированное с генетическим полиморфизмом системы воспаления. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 10:114, 23–28. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28>.
87. Foster C.B., Lehrnbecher T., Samuels S., et al. An IL6 promoter polymorphism is associated with a life time risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2000; 96: 2562–2567.
88. Upadhyay R., Jain M., Kumar S., Ghoshal U.C., Mittal B. Association of interleukin-6 (-174G > C) promoter polymorphism with risk of squamous cell esophageal cancer and tumor location: an exploratory study. *Clin Immunol*. 2008; 128: 199–204. doi: 10.1016/j.clim.2008.03.519.
89. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-Cov2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics*. 2020; 28:715–718. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6.
90. Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии Covid-19, Фармация и фармакология. 2021; 9(3): 174–184. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184.
91. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 155(12):548–556. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.002.
92. Feng B., Mao Z.R., Pang K., Zhang S.L., Li L. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia induced sepsis. *J Crit Care*. 2015; 30(5):920–923. doi: 10.1016/j.jccr.2015.04.123.
93. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020; 39(12):4563–4565. doi: 10.1080/07391102.2020.1776640.
94. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Bragin A.O., Filipenko M.L. Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019; 23(8):1011–1019. doi: 10.18699/VJ19.578.
95. Тийс Р.П., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Популяционные частоты полиморфизма C1173T гена VKORC1, определяющего чувствительность организма к варфарину, у лесных ненцев и нганасан Северной Сибири. *Медицинская генетика*. 2020; 19(2):35–42. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.35-42.
96. Тийс Р.П., Осипова Л.П., Галиева Э.Р., и др. Полиморфизм вариантов гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) и анализ генной сети. *Биомедицинская химия*. 2021; 67(3):213–221. doi: 10.18097/PBMC20216703213.

References

1. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines. *Eur. J. Immunology*. 2007; 37:34–45. doi: 10.1002/eji.200737772.
2. Zhang J.M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int. Anesthesiol. Clinics*. 2007; 45:27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
3. Ray A., Gulati K., Joshi J., Guhathakurta S., Rai N. Cytokines and their role in health and disease: A brief overview. *MOJ Immunology*. 2016; 4: 1–9. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121.
4. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Investigation*. 2008; 118: 3546–3556. doi: 10.1172/JCI36130.
5. Kakar S. Cytokines evolution: Role in various diseases. *Curr. Med. Res. Practice*. 2015; 5:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.cmp.2015.07.002>.
6. Aukrust P., Ueland T., Lien E., et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiology*. 1999; 83: 376–382, doi: 10.1016/s0002-9149(98)00872-8.
7. Kips J.C. Cytokines in asthma. *Eur. Respir. Journal*. 2001; 18:24–33. doi: 10.1183/09031936.01.00229601.
8. Muscaritoli M., Molino A., Bollea M.R., Fanelli F.R. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2009; 12:378–383. doi: 10.1097/MCO.0b013e31813e3283c7ae1.
9. Richards C.D. The enigmatic cytokine oncostatin M and roles in disease. *ISRN Inflammation*. 2013; 512103:1–23. doi: 10.1155/2013/512103.
10. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biology*. 2014; 6: a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
11. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9:7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
12. Gonçalves A., Machado R., Gomes A.C., da Costa A. Nanotechnology solutions for controlled cytokine delivery: An applied per-

- spective. Appl. Sciences. 2020; 10. <https://doi.org/10.3390/app10207098>.
13. Roldan V., Marin F., Martinez J.G., et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 881–882. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.016.
 14. Drutskaya M.S., Nosenko M.A., Atretkhany K.S.N., Efimov G.A., Nedospasov S.A. Interleukin 6 – ot molekulyarnykh mekhanizmov peredachi signala k fiziologicheskim funktsiyam i terapevticheskim misheniyam [Interleukin-6: from molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2015; 49(6):1–7. doi: 10.7868/S0026898415060063. (In Russ.)
 15. Weissenbach J., Chernajovsky Y., Zeevi M., et al. Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and *Escherichia coli* cloning studies. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1980; 77: 7152–7156. doi: 10.1073/pnas.77.12.7152.
 16. Zilberstein A., Ruggieri R., Korn J.H., Revel M. Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J.* 1986; 5: 2529–2537.
 17. Toumpanakis D., Vassilakopoulos T. Molecular mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6). *Pneumon.* 2007; 20 (2): 154–167.
 18. Gaykovaya L.B., Kukharchik G.A., Nesterova N.N., Vavilova T.V., Burbello A.T., Shabrov A.V. Sovremennyye laboratornyye markery v opredelenii prognoza pri ostrom koronarnom sindrome i monitoringe terapii [Up to date laboratory markers in assessment of the acute coronary syndrome prognosis and monitoring of therapy]. *Vestnik aritmologii [Journal of Arrhythmology]*. 2009;(58):52–59. (In Russ.)
 19. Sen A., Paine S.K., Chowdhury I.H., et al. Impact of interleukin-6 promoter polymorphism and serum interleukin-6 level on the acute inflammation and neovascularization stages of patients with Eales' disease. *Mol Vis.* 2011; 17:2552–2563.
 20. Audet J., Miller C.L., Rose-John S., Piret J.M., Eaves C.J. Distinct role of gp130 activation in promoting self-renewal divisions by mitogenically stimulated murine hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 1757–1762. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1757>.
 21. März P., Cheng J.C., Gadiant R.A., et al. Sympathetic Neurons can produce and respond to Interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 3251–3256. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3251>.
 22. Klouche M., Bhakdi S., Hemmes M., Rose-John S. Novel Path of activation of primary human smooth muscle cells: upregulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *J. Immunol.* 1999; 163:4583–4589.
 23. Viswanathan S., Benatar T., Rose-John S., Lauffenburger D.A., Zandstra P.W. Ligand/receptor signaling threshold (LIST) model accounts for gp130-mediated embryonic stem cell self-renewal responses to LIF and HIL-6. *Stem cells (Dayton, Ohio).* 2002; 20:119–138. doi: 10.1634/stemcells.20-2-119.
 24. Tanaka T., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Disease. *Int J Biol Sci.* 2012; 9:1227–1236. doi: 10.7150/ijbs.4666.
 25. Boulanger M.J., Chow D., Brevnova E.E., Garcia K.C. Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science.* 2003; 300:2101–2104. doi: 10.1126/science.1083901.
 26. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the proinflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9): 1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989.
 27. Moskalenko S.A., Shuvalova Yu.A., Kaminny A.I. Rol' sistemy interleukina-6 v razviti ateroskleroza [The role of the interleukin-6 system in the development of atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2020; 2: 5–11. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001. (In Russ.)
 28. Hibi M., Murakami M., Saito M., et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell.* 1990; 63(6): 1149–1157. doi: 10.1016/0092-8674(90)90411-7.
 29. Grivennikov S., Karin E., Terzic J., et al. IL6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis associated cancer. *Cancer Cell.* 2009; 15:103–113. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
 30. He G., Dhar D., Nakagawa H., et al. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL6 signaling. *Cell.* 2013; 155: 384–396. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.031.
 31. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology.* 2015; 16:448–457. doi: 10.1038/ni.3153.
 32. Bulava G.V., Shabanov A.K., Nikitina O.V., Kislukhina E.V. Dinamika markerov sistemnogo vospalitel'nogo otveta u patsiyentov s urgentnymi sostoyaniyami v zavisimosti ot razvitiya sepsisa [Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depend-ing on the development of sepsis]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"]*. 2018; 7(1):13–19. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19> (In Russ.)
 33. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas, *Nature*, 1988; 332:83–85. doi: 10.1038/332083a0.
 34. Scheidt-Nave C., Bismar H., Leidig-Bruckner G., et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001; 86:2032–2042. doi: 10.1210/jcem.86.5.7445.
 35. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133:70–77. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01269-7.
 36. Bulatova I.A., Schekotova A.P., Paducheva S.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Tretyakova Yu.I. Znachenie interleukina-6 i polimorfizma yego gena (C174G) pri virusnykh, alkohol'nykh i smeshannykh tsirrozach pecheni [The significance of interleukin-6 and polymorphism of its gene (C174G) under viral, alcoholic and mixed cirrhosis of liver]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (2): 100–103. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103> (In Russ.)
 37. Kirsanova T.A. Interleukiny kak odin iz vozmozhnykh markerov ranney diagnostiki virusnogo gepatita C u detey pervogo goda zhizni [Interleukins as one of possible markers for early diagnosis of viral hepatitis c at first year old children]. *Zhurnal infektologii [Journal Infectology]*. 2013;5(4):25–29. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-25-29> (In Russ.)
 38. Mirodzhev G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin 6 i oksid azota v patogeneze portal'noy gipertenzii i dekomensatsii tsirroza pecheni [The role of interleukin 6 and nitric oxide in the pathogenesis of portal hypertension and decompensation of liver cirrhosis]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]*. 2012; 1:47–49. (In Russ.)
 39. Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. Markery fibrozirovaniya pri khronicheskoy bronkhologicheskoy patologii u detey [Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary diseases in children]. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal [Russian pediatric journal]*. 2015; 18(1): 14–20. (In Russ.)
 40. Heath D., Cruickshank A., Gudgeon M., et al. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response potential as early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut.* 1993; 34(1):41–45. doi: 10.1136/gut.34.1.41.
 41. Subirana I., Fitó M., Diaz O., et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Scientific Reports.* 2018; 8:3191. doi:10.1038/s41598-018-21482-y.
 42. Northoff H., Weinstock C., Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med.* 1994; 15:167–171. doi: 10.1055/s-2007-1021132.
 43. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C., Grimble R.F. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. *Clin Sci.* 1995; 88:485–489. doi: 10.1042/cs0880485.
 44. Coomes E.A. Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Med Virol.* 2020; 30(6). 1–9. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.
 45. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus

- disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Intern Med. 2020; 180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
46. Nasonov E.L. Immunopatologiya i immunofarmakoterapiya koronavirusnoy bolezni (COVID-19): fokus na interleykin 6 [Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2020;58(3):245-261. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-245-261> (In Russ.)
47. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
48. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
49. Astrakhantseva I.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Kruglov A.A., Nedospasov S.A. Sovremennaya antitsitokinovaya terapiya autoimunnykh zabolevaniy [Modern anticytokine therapy of autoimmune diseases]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2014; 79:1607-1618. (In Russ.)
50. Efimov G.A., Kruglov A.A., Shvarev D.S., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Novyye tendentsii v antitsitokinovoy terapii [New trends in anticytokine therapy]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2014; 8:706-710. (In Russ.)
51. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23:1-21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
52. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* 1998; 102:1369-1376. doi: 10.1172/JCI2629.
53. Basso F., Lowe G.D., Rumley A., McMahon A., Humphries S.E. Interleukin-6 -174G > C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22(4): 599-604. doi: 10.1161/01.atv.0000013283.84306.1a.
54. Pola R., Flex A., Gaetani E., Pola P., Bernabei R. The -174G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and essential hypertension in an elderly Italian population. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16(9):637-640. doi: 10.1038/sj.jhh.1001462.
55. Holla L.I., Fassmann A., Stejskalova A., et al. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2004; 75(1):30-36. doi: 10.1902/jop.2004.75.1.30.
56. Mazur G., Bogunia-Kubik K., Wrobel T., et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms do not associate with the susceptibility for multiple myeloma. *Immunol. Lett.* 2005; 96(2): 241-246. doi: 10.1016/j.imlet.2004.08.015.
57. Vaxillaire M., Veslot J., Dina C., et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes.* 2008; 57(1):244-254. doi: 10.2337/db07-0615.
58. Cross D.C., Ivacic L.C., Stefanski E.L., McCarty C.A. Population based allele frequencies of disease associated polymorphisms in the Personalized Medicine Research Project. *BMC Genetics.* 2010; 11:51. doi: 10.1186/1471-2156-11-51.
59. Shurygina O.V. Geneticheski determinirovannyye narusheniya immunnogo otveta u bol'nykh s pielonefritom [Genetically determined disorders of the immune response in patients with pyelonephritis]. *Nauchno-kvalifikatsionnaya rabota, Simferopol' [Scientific qualification work, Simferopol]*. 2018. 37 p. (In Russ.)
60. Samgina T.A., Zhivotova G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. Rol' polimorfizmov genov tsitokinov v razvitiy ostrogo pankreatita: analiz mezhgennykh i genno-sredovykh vzaimodeystviy [The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]* 2017; 27(3):27-33. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33 (In Russ.)
61. Minushkina LO, Aseycheva OYu, Kochkina MS, Nikitin AG, Zateyshchikov DA. Geneticheskiy polimorfizm genov tsitokinov sistemy vospaleniya i sostoyaniye sosudistoy stenki u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey [Genetic polymorphism of the inflammatory cytokine genes and arterial wall properties in hypertensive patients]. *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2017;23(2): doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111 (In Russ.)
62. Zotova I.V., Brovkin A.N., Fattakhova E.N., Nikitin A.N., Nosikov V.V., Brazhnik V.A., Zateyshchikov D.A. Geneticheskiy polimorfizm faktorov sistemy vospaleniya, assotsiirovannyye s tromboembolicheskimi oslozhneniyami mertsatel'noy aritmii [Genetic polymorphism of inflammatory factors is associated with thromboembolic complications of atrial fibrillation]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2015; (10):35-41. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-35-41> (In Russ.)
63. Maksimova IuV, Svechnikova EV, Maksimov VN, Kolesnik KN, Aleshkina AV, Akinshina EI, Nemchaninova OB. Polimorfizm nekotorykh genov immunnogo otveta pri atopicheskom dermatite [The polymorphism of some genes of the immune response in patients with atopic dermatitis]. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya [Clinical dermatology and venereology]*. 2015;14(5):24-27. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514524-27> (In Russ.)
64. Timasheva Y.R., Nasibullin T.R., Zakirova A.N., Mustafina O.E. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem. Genet.* 2008; 46(1-2):64-74. doi: 10.1007/s10528-007-9130-x.
65. Borinskaya S.A., Gureev A.S., Sanina E.D., et al. Allele frequency distributions of -174g/c polymorphism in regulatory region of interleukin 6 gene (IL6) in russian and worldwide populations. *Russian Journal of Genetics.* 2013; 49(1): 98-109
66. Yatskiu H. A., Balshakova D. V., Tchitchko A. M., yagur V. E., Sukalo A. V., Goncharova R. I. Vliyaniye polimorfizma -174G/C gena IL-6 na veroyatnost' razvitiya revmatoidnogo artrita u detskogo i vzroslogo naseleniya Respubliki Belarus' [Influence of -174G/C IL-6 gene polymorphism on the susceptibility to rheumatoid arthritis in children and adults in the Republic of Belarus]. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]*. 2018; 62(5): 608-614. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-5-608-614> (In Russ.)
67. Campos L.P., Graciolo V., Sousa M.M., Martins B.R., Souza S.W. Polymorphisms rs1800795 of interleukin-6 and rs228145 of interleukin-6 receptor genes in Euro-Brazilians with adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research.* 2019; 18:3. doi: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr18260>.
68. Hayakawa T., Takamura T., Hisada A., et al. IL-6 gene polymorphism -174G/C does not contribute substantially to hyperlipidaemia and Type II diabetes mellitus in Japanese men. *Diabetologia.* 2002; 45(3):453-454. doi: 10.1007/s00125-001-0722-4.
69. Sun G.Q., Wu G.D., Meng Y., Du B., Li Y.B. IL-6 gene promoter polymorphisms and risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research.* 2014; 13(3): 7718-7724. <http://dx.doi.org/10.4238/2014.September.26.9>.
70. Murray D.R., Schaller M. Historical prevalence of infectious diseases within 230 geopolitical regions: A tool for investigating origins of culture. *J. Cross-Cultural Psychology.* 2010; 41(1): 99-108. doi: 10.1177/0022022109349510.
71. Sawczenko A., Azooz O., Paraszczuk J. et al. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2005; 102:13260-13265. doi: 10.1073/pnas.0503589102.
72. Pawlikowska L., Tran M.N., Achrol A.S., et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2004; 35: 2294-2299. doi: 10.1161/01.STR.0000141932.44613.b1.
73. Chen Y., Pawlikowska L., Yao J.S., et al. Interleukin-6 involvement in brain arteriovenous malformations. *Ann. Neurol.* 2006; 59:72-80. doi: 10.1002/ana.20697.
74. Mohlig M., Boeing H., Spranger J., et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting

- type 2 diabetes. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89: 1885-1890. doi: 10.1210/jc.2003-031101.
75. Kristiansen O.P., Nolsøe R.L., Larsen L., et al. Association of a functional 17b-estradiol sensitive IL6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females. *Human Molecular Genetics*. 2003; 12(10): 1101–1110. doi: 10.1093/hmg/ddg132.
 76. Kuzmina L.P., Khotuleva A.G. Polimorfizm gena interleukina-6 kak kriteriy riska razvitiya metabolicheskikh narusheniy u bol'nykh professional'noy bronkhial'noy astmoy [Interleukin-6 gene polymorphism as a risk factor of developing metabolic disorders in patients with occupational asthma]. *Profilakticheskaya Meditsina / Preventive medicine*. 2016;19(2):44-44. (In Russ.)
 77. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., et al. IL6 Gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes. Joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes*. 2006; 55:2915-2921. doi: 10.2337/db06-0600.
 78. Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., Richart C., Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2000; 85: 1334-1339. doi: 10.1210/jcem.85.3.6555.
 79. Berthier M.T., Paradis A.M., Tchernof A., et al. The interleukin 6 -174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men. *J. Hum. Genet.* 2003; 48:14-19. doi: 10.1007/s100380300002.
 80. Norde M.M., Oki E., Carioca A.A., et al Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. *Clin Nutr.* 2018; 37(2): 659-666. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.009.
 81. Qi L., Rifai N., Hu F.B. Interleukin-6 receptor gene, plasma C-reactive protein, and diabetes risk in women. *Diabetes*. 2009; 58(1): 275-278. doi: 10.2337/db08-0968.
 82. Volchkova E.A. Analiz klinicheskikh, geneticheskikh i biokhimicheskikh faktorov, sposobstvuyushchikh vozniknoveniyu mertsatel'noy aritmii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu logkikh. Avtoreferat diss.... kand.med. nauk [Analysis of clinical, genetic and biochemical factors contributing to the occurrence of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of diss.... cand.med. sciences]. Moscow. 2016. — 24 p. (In Russ.)
 83. Smirnova O.V., Kablukov V.S. Osobennosti polimorfizma gena IL-6 (IL-6-174G/C; IL-6-572G/C) u patsiyentov razlichnykh etnicheskikh grupp s ishemicheskoy bolezniyu serdtsa (obzor literatury) [Features of gene polymorphisms of IL-6 (IL-6-174g/c IL-6-572g/c) in patients of different ethnic groups with coronary heart disease (literature review)]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2018; 10(5):108-118. doi: 10.12731/wsd-2018-5-108-118. (In Russ.)
 84. Han Y.H. Association between IL6 polymorphism and risk of cerebral infarction. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14(4): 16438-16443. doi: 10.4238/2015.December.9.14
 85. Balding J., Livingstone W.J., Pittock S.J., et al. The IL-6 G-174C polymorphism may be associated with ischemic stroke in patients without a history of hypertension. *Irish journal of medical science*. 2004; 173(4):200-203. <https://doi.org/10.1007/BF02914551>.
 86. Minushkina L.O., Chumakova O.S., Selezneva N.D., Evdokimova V.A., Osmolovskaya V.S., Blagodatskikh K.A., Nosikov V.V., Zateyshchikov D.A. Razvitiye gipertrofii levogo zheludochka, assotsirovannoye s geneticheskimi polimorfizmami sistema vospaleniya [Left ventricular hypertrophy development, associated with genetic polymorphism of inflammatory mediators]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2014; (10):23-28. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28> (In Russ.)
 87. Foster C.B., Lehrnbecher T., Samuels S., et al. An IL6 promoter polymorphism is associated with a life time risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2000; 96: 2562-2567.
 88. Upadhyay R., Jain M., Kumar S., Ghoshal U.C., Mittal B. Association of interleukin-6 (-174G > C) promoter polymorphism with risk of squamous cell esophageal cancer and tumor location: an exploratory study. *Clin Immunol.* 2008; 128: 199-204. doi: 10.1016/j.clim.2008.03.519.
 89. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-Cov2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics*. 2020; 28:715–718. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6.
 90. Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., Ponomareva Yu.V. Geneticheskiye prediktory tyazhesti techeniya i effektivnosti farmakoterapii Covid-19 [Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy & Pharmacology]*. 2021;9(3):174-184. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184> (In Russ.)
 91. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 15(12):548–556. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.002.
 92. Feng B., Mao Z.R., Pang K., Zhang S.L., Li L. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia induced sepsis. *J Crit Care*. 2015; 30(5):920-923. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.123.
 93. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020; 39(12):4563–4565. doi: 10.1080/07391102.2020.1776640.
 94. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Bragin A.O., Filipenko M.L. Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019; 23(8):1011-1019. doi: 10.18699/VJ19.578.
 95. Tiis R.P., Osipova L.P., Voronina E.N., Filipenko M.L. opulyatsionnyye chastoty polimorfizma C1173T gena VKORC1, opredelyayushchego chuvstvitel'nost' organizma k varfarinu, u lesnykh nentsev i nganasan Severnoy Sibiri [Population frequencies of vkorc1 c1173t polymorphism, which determining the organism sensitivity to warfarin, in forest nenets and nganasans of Northern Siberia]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2020;19(2):35-42. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.02.35-42>. (In Russ.)
 96. Tiis R.P., Osipova L.P., Galieva E.R., et al. Polimorfizm variantov gena N-atsetiltransferazy 2 (NAT2) i analiz gennoy seti [N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene variants and gene polymorphism and gene network analysis]. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2021; 67(3):213-221. doi: 10.18097/PBMC20216703213. (In Russ.)