

# Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона\*

Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П.

Учреждение РАНН НИИ медицинской генетики СО РАНН  
634050, г.Томск, Набережная р. Ушайки, 10, факс (3822)513744, e-mail: valery.puzirev@medgenetics.ru

Приведены сведения об изменчивости полиморфных вариантов генов *IL4* (rs2243291, rs4986964), *IL4RA* (rs1801275, rs2074570), *IL12A* (rs568408), *IL12B* (rs3212227, rs3212220), *IL12RB1* (rs3746190, rs11575926) у представителей четырех этнических групп Сибири (бурят, тувинцев, якутов и пришлого русского населения). По большинству изученных SNP показан высокий уровень генетического разнообразия: для всех изученных этнических групп — по rs2243291 гена *IL4* и rs3746190 гена *IL12RB1*; для монголоидных популяций — по SNP гена *IL12B* (rs3212227 и rs3212220). Низкий уровень генетического разнообразия зарегистрирован для русского населения по rs2074570 гена *IL4RA* и для монголоидных популяций по rs11575926 гена *IL12RB1*; не выявлено аллельных вариантов во всех изученных группах для rs4986964 гена *IL4*.

По частотам аллелей изученных SNP вышеперечисленные этнические группы характеризуются высокой гетерогенностью. Наибольшие различия зарегистрированы между русскими и монголоидными коренными народами Сибири: различия максимальны по rs11575926 и rs3212220 гена *IL12RB1*, rs2243291 гена *IL4*, при сравнении русских с якутами — также по rs2074570 гена *IL4RA*. Между монголоидными популяциями различия по частотам аллелей менее выражены: наибольшие различия между бурятами и тувинцами выявляются по SNP генов *IL12A* и *IL12RB1*; между тувинцами и якутами — по SNP генов *IL4*, *IL12A* и *IL12RB1*; между якутами и бурятами — по SNP гена *IL12RB*. Коэффициент генной дифференциации по совокупности изученных SNP составил величину 3,20%; минимальная и максимальная величины были равны 0,75% для rs1801275 гена *IL4RA* и 7,01% для rs11575926 гена *IL12RB1*.

**Ключевые слова:** полиморфизм, гены интерлейкинов и их рецепторов, популяции, мультифакториальная патология

## Введение

Интерлейкины отвечают за индукцию и поддержание иммунных и воспалительных реакций, регулируют основные механизмы иммунитета, активности иммунокомпетентных клеток как на местном, так и на системном уровнях вследствие активации многих гомеостатических систем организма (центральной нервной системы, эндокринной и др.) [5, 7]. Физиологические механизмы регуляции активности интерлейкинов осуществляются через специфические рецепторы, которые являются посредниками между интерлейкинами и их клетками-мишенями. Так, *IL4* — плейотропный цитокин, продуцируемый Т-клетками — вызывает переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов В-клетками на экспрессию IgE, усиливает секрецию IgG1, активирует экспрессию высокоаффинного рецептора (FcεRII) к IgE и молекул МНС II класса [19]. Данный цитокин является лигандом для рецептора *IL4* (*IL4R*), который при активации внутриклеточных посредников индуцирует экспрессию генов, чувствительных к сигналу *IL4* [11]. Функция *IL12*, который экспрессируется в иммунокомпетентных клетках, заключается в регуляции

пролиферации активированных лимфоцитов, цитотоксических реакций, индукции клеточного иммунитета, синтеза интерферона-γ и т.д.; эффекты данного цитокина также опосредуются рецептором (*IL12R*).

Полиморфные варианты генов интерлейкинов и их рецепторов, продукты которых задействованы в гомеостатических процессах, вовлечены в формирование наследственных основ различных мультифакториальных заболеваний (МФЗ). К настоящему времени накоплены многочисленные сведения об ассоциациях аллельных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с патологическими состояниями [1, 4, 12, 13, 15—17, 20], но результаты, полученные разными авторами, не всегда однозначны [8, 22]. Одной из причин противоречивости результатов ассоциативных исследований является этноспецифичность подверженности МФЗ, в том числе межэтнические различия в распределении аллельных вариантов привлеченных к исследованию генов. В связи с этим изучение распространенности в разных этнических группах полиморфных вариантов генов-кандидатов МФЗ является важным для планирования генетико-эпидемиологических исследований, особенно для многонациональных регионов. Так, в

\* Работа выполнена при частичной поддержке грантов ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» гос. контракт №02.740.11.02.84 и ФЦП «Кадры» по теме «Изучение плейотропных эффектов генов при различных функциональных состояниях организма человека».

результате широкомасштабного исследования вариабельности генома, выполненного Индийским консорциумом (Indian Genome Variation Consortium), было установлено, что для этнических и языковых групп Индии характерна высокая гетерогенность по генетической структуре [14]. В частности, установлены 12 ключевых SNP, информация по которым позволяет с высокой вероятностью определить принадлежность индивидов к определенной кастовой группе или изоляту. По мнению авторов цитируемой статьи, информация об этнической специфичности в распространении аллельных вариантов генов вместе с эпидемиологическими данными может помочь в разработке специфических карт, отражающих предрасположенность населения к заболеваниям, особенно сложнопреднаследуемым (например, инфекционным). Кроме того, наличие этнической (популяционной) генетической подразделенности важно учитывать при планировании генетико-эпидемиологических исследований, посвященных изучению роли полиморфных вариантов генов-кандидатов МФЗ в формировании предрасположенности к патологическим состояниям.

В настоящем сообщении приведена информация об изменчивости полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов — *IL4*, *IL4RA*, *IL12A*, *IL12B*, *IL12RB1* — у представителей четырех этнических групп сибирского региона.

#### Материалы и методы

Изучена изменчивость полиморфных вариантов генов *IL4* (rs2243291 и rs4986964), *IL4RA* (rs1801275 и rs2074570), *IL12A* (rs568408), *IL12B* (rs3212227 и rs3212220), *IL12RB1* (rs3746190 и rs11575926) у представителей четырех этнических групп Сибири: коренные народности были представлены бурятами (Республика Бурятия), тувинцами (Республика Тыва) и якутами (Республика Саха — Якутия); пришлое население — русскими жителями (г.Томск). Буряты, тувинцы и якуты относятся к монголоидной расе, русские являются европеоидами.

В каждой этнической группе обследованы 96 чел. ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови фенол-хлороформной экстракцией по стандартной методике [3]. В работе использованы образцы из банка ДНК НИИ медицинской генетики СО РАМН.

Для четырех из пяти исследованных генов было выделено по два SNP, один из которых локализован в 3'-UTR, а второй либо приводит к несинонимичной замене (rs4986964, *IL4*; rs1801275, *IL4RA*; rs11575926, *IL12RB1*), либо является функционально значимым (rs3212220, *IL12B*). В каждом гене для одного из выбранных SNP ранее была показана связь с патологией, другой являлся слабо изученным в этом отношении. Для гена *IL12A* изучен полиморфизм только в 3'-UTR (rs568408). Изменчивость исследованных полиморфных вариантов изучали методом ПЦР-ПДРФ-анализа. Структура праймеров, температура отжига и паттерн рестрикции представлены в табл. 1. Условия ПЦР включали первичную денатурацию

(5–7 мин при 94–95°C), затем следовали 30–35 циклов, состоящих из денатурации (94°C), отжига праймеров при специфической для каждого полиморфизма температуре (табл. 1), элонгации цепи (при 72°C); реакцию завершала финальная элонгация (5–10 мин при 72°C).

Для определения генотипов продукты амплификации подвергали гидролизу специфической эндонуклеазой рестрикции, затем продукты рестрикции фракционировали в 3%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, или в 10%-ном полиакриламидном геле (19:1). Полиакриламидный гель окрашивали бромистым этидием после электрофореза.

Оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга проводили для высокополиморфных локусов с использованием  $\chi^2$ -теста, для низкополиморфных локусов — G-теста [2].

Для межпопуляционных сравнений привлекали следующие показатели: гетерогенность по частотам генотипов (оценивалась согласно  $G_H$ -тесту [21]), гетерогенность по частотам аллельных вариантов ( $\chi^2$ -тест [21]), коэффициент генной дифференциации ( $G_{ST}$  [6]), генетические расстояния (по методу Нея [18]). Расчет индекса фиксации  $F_{ST}$  и генетических дистанций между изученными этническими группами на основании попарных сравнений значений популяционно-специфичных  $F_{ST}$  проводили с использованием статистики AMOVA (пакет программ ARLEQUIN 3.1.1.1.) [23].

#### Результаты и обсуждение

Для rs4986964 гена *IL4* во всех изученных этнических группах регистрировался только один аллельный вариант, что может указывать на то, что альтернативные варианты в данной позиции либо являются мутацией, либо регистрируются с крайне низкой частотой. В базе данных NCBI [25] нет информации об изменчивости данного локуса в популяциях. Восемь других изученных SNP были полиморфными, но регистрировались различия по уровню полиморфизма как между отдельными локусами, так и по одному и тому же локусу между разными этническими группами (табл. 2, 3). Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга было зарегистрировано по полиморфному варианту G/A (rs568408) гена *IL12A* у бурят (за счет избытка гетерозигот), а также у якутов и бурят по G/A (rs11575929) гена *IL12RB1* (характерен низкий уровень полиморфизма) (табл. 2, 3).

*IL4*. Уровень гетерозиготности (табл. 3) для полиморфного варианта G/C гена *IL4* во всех изученных этнических группах был высоким (наблюдаемая гетерозиготность находилась в границах 0,4167–0,5208; ожидаемая — 0,3950–0,4991), но при этом наблюдалась выраженная расовая составляющая в определении характера распределения генотипов и частот аллелей по данному локусу (табл. 2, 4). У русских преобладал гомозиготный генотип GG (52,08%), с высокой частотой регистрировались и гетерозиготные генотипы (около 41,67%). Среди изучен-

ных представителей монголоидной расы наиболее часто встречался гетерозиготный генотип CG (44,79—50,00%), обладатели гомозиготного генотипа CC регистрировались с частотой от 22% у тувинцев до 36% у якутов. По данному полиморфному варианту показаны максимальные среди всех изученных SNP различия по частотам аллельных вариантов: разница по частоте встречаемости аллеля G между русскими и якутами составила 31,77% и даже среди изученных монголоидных этнических групп различия по частоте аллелей превышали 10%.

**IL4RA.** Два изученных SNP в гене *IL4RA* характеризовались средним уровнем полиморфизма, при этом уровень и наблюдаемой, и ожидаемой гетерозиготности у русских был несколько ниже, чем у представителей других изученных этнических групп (табл. 3). Так, ожидаемая гетерозиготность по полиморфному варианту A/G (rs1801275) у русских составила 0,2342, а среди монголоидных популяций этот показатель варьировал от 0,2914 у бурят до 0,3476 у якутов; наблюдаемая гетерозиготность у русских была равна 0,2083, а у монголоидов

находилась на уровне 0,3333—0,3646. Во всех изученных этнических группах по rs1801275 гена *IL4RA* наиболее часто регистрировались генотипы AA, редко — GG (табл. 2) и, соответственно, аллель A преобладал (табл. 4). По данному варианту межэтнические различия были самыми низкими среди всех изученных SNP: минимальная частота аллеля A показана для якутов (0,7761), максимальная — для русских (0,8646) и только для данной пары сравнения показаны статистически значимые различия по частотам аллельных вариантов (табл. 4, 5). Следует отметить, что указанный полиморфный вариант, обусловленный однонуклеотидной заменой в экзоне 11 гена, приводит к аминокислотной замене, вследствие чего изменяется конформация рецептора, а это, в свою очередь, — к неконтролируемому синтезу IL4 [10]. Поэтому незначительные межэтнические различия по данному SNP могут быть обусловлены его функциональным значением и уровень полиморфизма может контролироваться действием отбора.

Таблица 1

Структура праймеров, параметры ПЦР и рестрикции для определения генотипов по исследованным генным маркерам

Ген	Полиморфизм	Локализация в гене	Последовательность праймеров	Температура отжига праймеров, °C	Метод детекции	Продукты гидролиза, п.н.	Литературный источник
<i>IL4</i> 5q31	rs2243291, G+717C	Вблизи 3'-UTR	F: 5'-CTCAGTACACCATATGGCT-3' R: 5'-CCAGTGACTATCATTATAATTCC-3'	60	ПЦР / ПДРФ Vne I	G: 332+269 C: 601	Shirakawa T., личное сообщение
	rs4986964 T449C Cys27Arg	Экзон 1	F: 5'-AGAGAGGTGCTGATTGGC R: 5'-GGAGAGATGGTGCCAGAT	60	ПЦР / ПДРФ BstFNI	T: 351 C: 267+146	*
<i>IL4RA</i> 16p12,1-p11,2	rs1801275, A1969G Gln576Arg	Экзон 11	F: 5'-CCCCACCAAGTGGCTACC-3' R: 5'-GCCCCAAACCCACATTTTC-3'	62	ПЦР / ПДРФ Msp I	Q576: 163 R576: 145+18	[10]
	rs2074570, A2726G	3'-UTR	F: 5'-AATCGTGAACCTTTGTCTCCG R: 5'-TGCCCTCTACTCTCATGG	57	ПЦР / ПДРФ Vne I	A: 277 G: 221+56	*
<i>IL12A</i> 3q25,33-q26	rs568408, G1098A	3'-UTR	F: 5'-ACTTTGATAGGATGTGGATT-3' R: 5'-TCCCTTCTTAGCAATTCA-3'	52	ПЦР / ПДРФ SmiI	A: 147 G: 85+62	*
<i>IL12B</i> 5q31,1-q33,1	rs3212227, A1188C	3'-UTR	F: 5'-TTCTATCTGATTTGCTTTA-3' R: 5'-TGAAACATTCCATACATCC-3'	43	ПЦР / ПДРФ Taq I	A1188: 233 C1188: 165+68	[9]
	rs3212220, G-405T	Инtron 1	F: 5'-AATCTTCAATCATAACAGTCC-3' R: 5'-GCATGTTTCTCTGGATTA-3'	60	ПЦР / ПДРФ Mhl I	T: 322+38+11 G: 178+144+38 +11	*
<i>IL12RB1</i> 19p13,1	rs3746190, C2087T	3'-UTR	F: 5'-ATCTCAATCACAACGGCTGG-3' R: 5'-TGGCAGCATCTAGGGTTCCC-3'	62	ПЦР / ПДРФ Ama 87 I	T: 303 C: 166+137	*
	rs11575926, G531A Arg156His	Экзон 5	F: 5'-TAGGGATTCAAGTTGCTTACC-3' R: 5'-GATGGTGAGACTGATTTGGG-3'	60	ПЦР / ПДРФ HpyCH 4V	G: 202+114 A: 157+114+45	*

Примечание. Для локусов, отмеченных \*, последовательности праймеров исследуемых областей генов подбирались с применением программы Vector NTI [24]

Наблюдаемые частоты генотипов изученных полиморфизмов генов интерлейкинов и их рецепторов в обследованных этнических группах (%)

Ген	SNP	Этническая группа	Частоты генотипов			$\chi^2$ (d.f.=1)	G (d.f.)	p
			GG	CG	CC			
IL4	rs 2243291	Русские	52,08	41,67	6,25	0,29	n.s.	
		Якуты	18,75	44,79	36,46			
		Тувинцы	26,04	52,08	21,88			
		Буряты	19,79	50,00	30,21			
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	47,95 (6); p<0,001					
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	5,47 (4); n.s.						
IL4RA	rs1801275	Русские	76,04	20,83	3,13	G=1,04 (d.f.=0,89)	n.s.	
		Якуты	59,37	36,46	4,17			
		Тувинцы	62,5	33,33	4,17			
		Буряты	65,63	33,33	1,04			
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	9,47 (6); n.s.					
		$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	2,89 (4); n.s.					
	rs2074570	Русские	91,67	8,33	0	G=0,07 (d.f.=0,40)	n.s.	
		Якуты	69,79	26,04	4,17			
		Тувинцы	79,17	19,79	1,04			
Буряты		79,17	20,83	0				
	$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	15,66 (3); p<0,005						
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	3,01 (2); n.s.						
IL12A	rs568408	Русские	58,33	38,54	3,13	G=1,10 (d.f.=0,97)	n.s.	
		Якуты	67,71	30,21	2,08			
		Тувинцы	47,92	45,83	6,25			
		Буряты	60,42	39,58	0			
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	7,95 (3); p<0,05					
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	3,95 (2); p<0,025						
IL12B	rs3212227	Русские	64,58	33,34	2,08	G=0,81 (d.f.=0,95)	n.s.	
		Якуты	52,1	38,5	9,4			
		Тувинцы	40,6	46,9	12,5			
		Буряты	39,6	44,8	15,6			
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	22,64 (6); p<0,001					
		$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	4,40 (4); n.s.					
	rs3212220	Русские	61,46	36,46	2,08	G=1,47 (d.f.=0,96)	n.s.	
		Якуты	40,63	45,83	13,54			
		Тувинцы	36,46	50	13,54			
Буряты		35,42	46,88	17,7				
	$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	26,10 (6); p<0,001						
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	1,30 (4); n.s.						
IL12RB1	rs3746190	Русские	41,67	43,75	14,58	0,30	n.s.	
		Якуты	39,58	52,08	8,34			
		Тувинцы	29,17	42,71	28,12			
		Буряты	56,25	37,5	6,25			
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	29,22 (6); p<0,001					
		$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	29,21 (4); p<0,001					
	rs11575926	Русские	66,67	31,25	2,08	G=0,47 (d.f.=0,94)	n.s.	
		Якуты	95,83	3,13	1,04			
		Тувинцы	91,67	8,33	0			
Буряты		96,88	3,12	0				
	$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	48,20 (3); p<0,001						
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	2,82 (2); n.s.						

Примечание. Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга для высокополиморфных систем использован  $\chi^2$ -тест (d.f.=1); для низкополиморфных систем — G-тест; d.f. — число степеней свободы; p — достигнутый уровень значимости.  $G_{H(4)}$  и  $G_{H(3)}$  — показатели гетерогенности по частотам генотипов при сравнении всех четырех изученных этнических групп и этнических групп, относящихся к монголоидной расе соответственно

По второму изученному варианту A/G (rs2074570) гена *IL4RA* русские характеризовались низким уровнем полиморфизма: наблюдаемая гетерозиготность составила 0,0833; ожидаемая гетерозиготность — 0,0799; для других изученных этнических групп эти показатели находились в границах 0,1979—0,2604 и 0,1866—0,2847 соответственно (табл. 3). Распределения частот генотипов различаются между русскими и монголоидными этническими группами (табл. 2), но во всех этнических группах они убывают в следующем порядке: AA>AG>GG (табл. 2). Частота аллеля A варьирует от 0,8281 у якутов до 0,9583 у русских (табл. 4).

**IL12A.** По полиморфному варианту G/A гена *IL12A* минимальный уровень разнообразия зарегистрирован у

якутов (наблюдаемая гетерозиготность — 0,3021; ожидаемая гетерозиготность — 0,2847), максимальный — у тувинцев (наблюдаемая гетерозиготность — 0,4583; ожидаемая гетерозиготность — 0,4132) (табл. 3). Особенность тувинской выборки состояла в том, что гомозиготы по аллелю G и гетерозиготы регистрировались примерно с равной частотой (47,92 и 45,83%), в отличие от других изученных этнических групп, где преобладал генотип GG (58,3—67,71%), и с меньшей частотой выявлялись гетерозиготы (30,21—39,58%) (табл. 2).

Для данного SNP характерна гетерогенность в распределении частот генотипов как между всеми изученными группами, так и между монголоидами (табл. 2), причем наибольшие различия показаны между якутами и тувин-

Таблица 3

## Генетическое разнообразие изученных локусов в обследованных этнических группах

Ген	SNP	Этническая группа	Гетерозиготность ± s.e.		D
			Наблюдаемая	Ожидаемая	
<i>IL4</i>	rs2243291 C/G	Русские	0,4167±0,0503	0,3950±0,0294	+0,0549±0,0993
		Якуты	0,4479±0,0508	0,4843±0,0130	-0,0752±0,0949
		Тувинцы	0,5208±0,0510	0,4991±0,0047	+0,0435±0,0976
		Буряты	0,5000±0,0510	0,4946±0,0083	0,0110±0,1010
<i>IL4RA</i>	rs1801275 A/G	Русские	0,2083±0,0414	0,2342±0,0359	-0,1103±0,1124
		Якуты	0,3646±0,0491	0,3476±0,0331	+0,0489±0,1013
		Тувинцы	0,3333±0,0481	0,3299±0,0341	+0,0105±0,1021
		Буряты	0,3333±0,0481	0,2914±0,0355	+0,1437±0,1051
	rs2074570 A/G	Русские	0,0833±0,0282	0,0799±0,0263	+0,0435±0,1358
		Якуты	0,2604±0,0448	0,2847±0,0356	-0,0852±0,1052
		Тувинцы	0,1979±0,0407	0,1948±0,0350	+0,0159±0,1054
		Буряты	0,2083±0,0414	0,1866±0,0348	+0,1163±0,1221
<i>IL12A</i>	rs568408 G/A	Русские	0,3854±0,0497	0,3476±0,0331	+0,1018±0,0997
		Якуты	0,3021±0,0469	0,2847±0,0356	+0,0612±0,1046
		Тувинцы	0,4583±0,0509	0,4132±0,0274	+0,1092±0,0952
		Буряты	0,3958±0,0499	0,3175±0,0346	+0,2468±0,0991
<i>IL12B</i>	rs3212227 A/C	Русские	0,3333±0,0481	0,3047±0,0351	+0,0940±0,1035
		Якуты	0,3854±0,0497	0,4088±0,0279	-0,0572±0,0987
		Тувинцы	0,4688±0,0509	0,4604±0,0197	+0,0180±0,1005
		Буряты	0,4479±0,0508	0,4713±0,0171	-0,0496±0,0976
	rs3212220 G/T	Русские	0,3646±0,0491	0,3237±0,0344	+0,1262±0,1015
		Якуты	0,4583±0,0509	0,4633±0,0190	-0,0108±0,1011
		Тувинцы	0,5000±0,0510	0,4737±0,0164	+0,0554±0,0970
		Буряты	0,4688±0,0509	0,4843±0,0130	-0,0321±0,0990
<i>IL12RB1</i>	rs3746190 C/T	Русские	0,4375±0,0506	0,4633±0,0190	-0,0557±0,0972
		Якуты	0,5202±0,0510	0,4512±0,0216	+0,1544±0,0894
		Тувинцы	0,4271±0,0505	0,4999±0,0037	-0,1457±0,0872
		Буряты	0,3750±0,0494	0,3750±0,0312	0,0000±0,1021
	rs11575926 G/A	Русские	0,3125±0,0473	0,2914±0,0355	+0,0722±0,1044
		Якуты	0,0313±0,0178	0,0507±0,0217	-0,3840±0,2729
		Тувинцы	0,0833±0,0282	0,0799±0,0263	+0,0435±0,1358
		Буряты	0,0313±0,0178	0,0308±0,0173	+0,0159±0,1412

Примечание. s.e. — ошибка среднего значения; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой

цами ( $G_H=8,47$ ;  $d.f.=2$ ;  $p<0,025$ ). Вместе с тем, во всех изученных этнических группах преобладал предковый аллель (G), минимальная его частота показана для тувинцев (0,7083), максимальная — для якутов (0,8281) (табл. 4).

**IL12B.** Для обоих изученных полиморфных вариантов данного локуса минимальный уровень разнообразия был зарегистрирован у русских: для rs3212227 (A/C) наблюдаемая гетерозиготность составила 0,3333; ожидаемая — 0,3047; для rs3212220 (G/T) — 0,3646 и 0,3237 соответственно (табл. 2). Максимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности был характерен для тувинцев и составил 0,4688 и 0,5000 для полиморфных вариантов A/C и G/T соответственно, а наибольшее значение ожидаемой гетерозиготности — для бурят (0,4713 и 0,4843 соответственно).

По полиморфному варианту A/C гена *IL12B* у русских и якутов наиболее часто регистрировались гомозиготы AA, затем по частоте встречаемости следовали гетерозиготы; разница в частоте регистрации данных генотипов составила 31,24 и 13,6% для указанных этнических групп соответственно (табл. 2). Для тувинцев и бурят было характерно иное соотношение генотипов: гетерозиготные носители преобладали по сравнению с гомозиготами; гомозиготы AA регистрировались у тувинцев на 6,30%, у бурят — на 5,20% реже, чем гетерозиготы; доля носителей гомозиготных генотипов CC превысила 10% (табл. 2). Несмотря на некоторые различия в характере распределения генотипов между изученными монголоидными группами, они не достигали уровня статистической значимости, но в целом можно говорить о наличии расовой специфичности в распределении как частот генотипов (табл. 2), так и частот аллелей (табл. 4, 5).

Для варианта G/T (rs3212220) специфической генотипической структурой отличались русские, у которых частоты генотипов убывали в последовательности GG>GT>TT. Среди этнических групп монголоидной расы (тувинцы, якуты, буряты) преобладали носители гетерозиготных генотипов (45,83—50,00%) и более высоких, чем у русских, процент лиц, зарегистрирован с генотипом TT (13,54—17,70%) (табл. 2).

Для двух полиморфных вариантов гена *IL12B* — A/C и G/T — во всех обследованных популяциях преобладали предковые аллельные варианты (A и G для указанных SNP соответственно). Частота встречаемости данных аллелей по обоим изученным SNP гена *IL12B* была максимальна у русских и уменьшалась в ряду изученных этнических групп в следующей последовательности: якуты — тувинцы — буряты (табл. 4). Разница между максимальной и минимальной частотами аллелей данных полиморфных вариантов в исследованных этнических группах составила около 20%.

**IL12RB1.** Полиморфные варианты гена *IL12RB* — C/T (rs3746190) и G/A (rs11575926) — показали ряд различий по уровню полиморфизма (табл. 3) как между изученными SNP, так и между этническими группами. Так, величины наблюдаемой (0,3750—0,5202) и ожидаемой (0,3750—0,4999) гетерозиготности свидетельствуют о высоком уровне полиморфизма по локусу C/T во всех изученных этнических группах. По другому изученному SNP гена *IL12RB1* высокий уровень разнообразия характерен только для русских, тогда как для трех других этносов величина и наблюдаемой, и ожидаемой гетерозиготности не превышала 10%.

Таблица 4

Распределение частот аллелей изученных полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов в различных популяциях

Ген	SNP	Аллель	Обследованные этнические группы				Данные NCBI [25]					
			Русские	Якуты	Тувинцы	Буряты	Все выборки		Европеоиды		Монголоиды	
							N	min—max	N	min—max	N	min—max
<i>IL4</i>	rs 2243291	G	0,7292	0,4115	0,5208	0,4479	9	0,219 — 0,830	3	0,818 — 0,830	3	0,219 — 0,284
<i>IL4RA</i>	rs1801275	A	0,8646	0,7761	0,7917	0,8229	22	0,100 — 0,933	6	0,677 — 0,775	6	0,771 — 0,933
	rs2074570	A	0,9583	0,8281	0,8906	0,8958	19	0,762 — 0,977	5	0,917 — 0,951	5	0,917 — 0,977
<i>IL12A</i>	rs568408	G	0,7760	0,8281	0,7083	0,8021	12	0,763 — 0,944	3	0,744 — 0,825	3	0,854 — 0,944
<i>IL12B</i>	rs3212227	A	0,8125	0,7135	0,6406	0,6198	16	0,437 — 0,855	4	0,761 — 0,855	3	0,625 — 0,578
	rs3212220	G	0,7969	0,6354	0,6146	0,5885	16	0,511 — 0,864	5	0,600 — 0,864	4	0,511 — 0,625
<i>IL12RB1</i>	rs3746190	C	0,6354	0,6563	0,5052	0,7500	2	0,625 — 0,864	1	0,625	—	—
	rs11575926	G	0,8229	0,9740	0,9583	0,9844	12	0,797 — 1,000	3	0,797 — 0,804	4	1,000

Примечание. N — число групп, охарактеризованных в отношении изменчивости соответствующих полиморфных вариантов генов интерлейкинов

Несмотря на то, что для всех изученных этнических групп было свойственно высокое разнообразие по полиморфизму С/Т гена *IL12RB1*, прослеживались выраженные межэтнические различия по распределению генотипов как между всеми изученными этническими группами, так и между этносами, относящимися к монголоидной расе (табл. 2). Так, у русских и якутов преобладали гетерозиготные генотипы по данному SNP, но в первой из указанных групп их частота была на 8,34% ниже, чем во второй. У тувинцев также преобладали носители гетерозиготных генотипов, но, в отличие от якутов и русских, для них характерна высокая частота регистрации гомозигот ТТ (28,12% против 8,34% у якутов и 14,58% у русских) и более низкая частота гомозигот СС (29,17% против 39,58% у якутов и 41,67% у русских). У бурят преобладал генотип СС (56,25%), гетерозиготы регистрировались с частотой 37,50%, а гомозиготы ТТ — с частотой 6,25%. В целом, по частотам генотипов полиморфного варианта С/Т гена *IL12RB1* тувинцы статистически значимо отличались как от якутов ( $G_H=13,30$ ; d.f.=2;  $p<0,005$ ), так и от бурят ( $G_H=23,17$ ; d.f.=2;  $p<0,001$ ).

По другому изученному SNP гена *IL12RB1* — G/A — наиболее специфичной генотипической структурой среди всех изученных этнических групп характеризовались

русские, для которых показана самая низкая частота генотипа GG (66,67%) и относительно высокая распространенность гетерозигот (31,25%). У представителей других этнических групп более 90% индивидов были обладателями генотипов GG (табл. 2).

Различия между изученными этническими группами по частоте аллелей для полиморфного варианта С/Т гена *IL12RB1* были более выражены, чем для A/G: для первого SNP разница между максимальным (у бурят частота аллеля Т равна 0,7500) и минимальным значением (у тувинцев — 0,5250) составила 24%; для второго SNP — 16% (минимальная частота аллеля G зарегистрирована у русских — 0,8229, а среди монголоидных этнических групп частоты аллелей варьировали в небольших пределах — от 0,9583 у тувинцев до 0,9844 у бурят).

Четыре изученные этнические группы (русские, тувинцы, буряты, якуты) характеризуются высокой гетерогенностью по частотам аллельных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов ( $\chi^2=197$ , d.f.=24;  $p<0,001$ ). При этом подавляющее число локусов (кроме rs1801275 гена *IL4RA*) в той или иной степени вносят вклад в тотальную величину гетерогенности (табл. 5). При попарном сравнении исследованных этнических групп по частотам изученных SNP также получены вы-

Таблица 5

Гетерогенность ( $\chi^2$ ) изученных этнических групп по частотам аллельных вариантов исследованных маркерных систем

Локус	Сравниваемые этнические группы													
	Русские – буряты – тувинцы – якуты		Русские – буряты		Русские – тувинцы		Русские – якуты		Буряты – тувинцы		Буряты – якуты		Тувинцы – якуты	
	$\chi^2$ (d.f.=3)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p	$\chi^2$ (d.f.=1)	p
<i>IL4</i> rs2243291 (C/G)	48,97	0,001	32,09	0,001	17,98	0,001	40,74	0,001	2,03	n.s.	0,52	n.s.	4,59	0,05
<i>IL4RA</i> rs1801275 (A/G)	5,98	n.s.	1,25	n.s.	3,57	n.s.	5,10	0,025	0,59	n.s.	1,30	n.s.	0,14	n.s.
<i>IL4RA</i> rs2074570 (A/G)	18,66	0,001	5,63	0,025	6,44	0,025	18,44	0,001	0,03	n.s.	3,69	n.s.	3,09	n.s.
<i>IL12A</i> rs568408 (G/A)	8,53	0,05	0,39	n.s.	2,28	n.s.	1,63	n.s.	4,56	0,05	0,43	n.s.	7,77	0,01
<i>IL12B</i> rs3212227 (A/C)	21,88	0,001	17,84	0,001	14,46	0,001	5,20	0,025	0,18	n.s.	3,78	n.s.	2,32	n.s.
<i>IL12B</i> rs3212220 (G/T)	25,04	0,001	19,93	0,001	16,39	0,001	12,43	0,001	0,17	n.s.	0,88	n.s.	0,27	n.s.
<i>IL12RB1</i> rs3746190 (C/T)	25,41	0,001	5,92	0,025	6,63	0,025	0,18	n.s.	25,07	0,001	4,02	0,05	9,01	0,005
<i>IL12RB1</i> rs11575926 (G/A)	43,03	0,001	35,34	0,001	19,60	0,001	27,65	0,001	2,03	n.s.	0,47	n.s.	0,96	n.s.
Суммарно	197,50 (d.f.=24)	0,001	118,39 (d.f.=8)	0,001	87,36 (d.f.=8)	0,001	111,37 (d.f.=8)	0,001	34,93 (d.f.=8)	0,001	15,08 (d.f.=8)	n.s.	27,88 (d.f.=8)	0,001
$r^1$			0,0382		0,0291		0,0349		0,0144		0,0054		0,0115	
$r^2$			0,07011*		0,04928*		0,06227*		0,02160*		0,00528		0,01515*	

Примечание. d.f. — число степеней свободы; p — достигнутый уровень значимости; n.s. — нет различий;  $r^1$  и  $r^2$  — генетические дистанции, оцененные по Nei [18] и на основании попарных сравнений по  $F_{ST}$  (\* — различия статистически значимы) соответственно [23]

сокие значения критерия  $\chi^2$  (за исключением сравнения бурят и якутов), но в зависимости от сравниваемых групп наблюдались различия как по уровню гетерогенности, так и по спектру полиморфных вариантов, которые внесли наибольший вклад в ее формирование. Как и ожидалось, наибольшие различия зарегистрированы при сравнении русских (европеоиды) жителей с монголоидными коренными народами Сибири. При сравнении русских и бурят, а также русских и тувинцев не показано различий по частотам аллельных вариантов только для двух SNP: rs1801275 гена *IL4RA* и rs568408 гена *IL12A*; максимальный вклад в тотальную величину гетерогенности вносили четыре полиморфных варианта — rs11575926 гена *IL12RB1*, rs2243291 гена *IL4*, rs3212227 и rs3212220 гена *IL12B*. Несколько иной соотносительный вклад в тотальную величину этого показателя зарегистрирован при сравнении русских и якутов: не установлено различий по частотам аллелей варианта C/T гена *IL12RB1*, G/A (rs568408) гена *IL12A*; помимо локусов, которые различались по частотам аллелей между русскими, бурятами и тувинцами (в данном случае несколько менялся соотносительный вклад в тотальную

величину гетерогенности), якуты отличались от русских по полиморфному варианту A/G (rs2074570) гена *IL4RA*. Таким образом, между изученными европеоидной и всеми монголоидными этническими группами регистрировалась дифференциация по частотам аллелей трех генов: *IL12RB1*, *IL4*, *IL12B* (по двум SNP).

При сравнении генетической структуры коренных народов Сибири по совокупности изученных полиморфных вариантов статистически значимых различий по частотам аллелей не зарегистрировано только между бурятами и якутами (за исключением rs374690 гена *IL12RB1*). Для других пар сравнения коренных народностей, относящихся к монголоидной расе, установлена статистически значимая гетерогенность по частотам аллельных вариантов изученных генов, но в данном случае различия наблюдались для относительно небольшого числа SNP и, как правило, они были менее выражены (табл. 5). В формирование генетической гетерогенности между бурятами и тувинцами наибольший вклад внесли SNP двух генов — *IL12A* и *IL12RB1* (максимальные различия); между тувинцами и якутами — три SNP: гены *IL4*, *IL12A* и *IL12RB1*.

Таблица 6

Результаты анализа полокусной изменчивости изученных полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов, согласно AMOVA

Локус	Полокусные различия по методу AMOVA						Популяционно-специфический $F_{ST}$ индекс на полиморфный локус				$G_{ST}$
	Между популяциями		Внутри популяций		Индекс фиксации ( $F_{ST}$ )		Абсолютные значения (относительный уровень по сравнению со средним $F_{ST}$ )				
	Va	% изменчивости	Vb	% изменчивости	Среднее значение	p	Русские	Якуты	Тувинцы	Буряты	
<i>IL4</i> rs2243291 (C/G)	0,0189	7,4501	0,2354	92,5499	0,0745	0,0000	0,0753 (1,013)	0,0743 (-0,222)	0,0742 (-0,427)	0,0742 (-0,364)	0,0607
<i>IL4RA</i> rs1801275 (A/G)	0,0007	0,4862	0,1512	99,5138	0,0049	0,1124	0,0060 (23,611)	0,0041 (-16,601)	0,0044 (-10,313)	0,0050 (3,303)	0,0075
<i>IL4RA</i> rs2074570 (A/G)	0,0023	2,4376	0,0937	97,5624	0,0244	0,0000	0,0273 (11,919)	0,0217 (-10,973)	0,0242 (-0,931)	0,0244 (-0,015)	0,0222
<i>IL12A</i> rs568408 (G/A)	0,0018	1,0157	0,1713	98,9843	0,0102	0,0186	0,0101 (-1,022)	0,0110 (8,352)	0,0091 (-10,793)	0,0105 (3,463)	0,0115
<i>IL12B</i> rs3212227 (A/C)	0,0065	3,0517	0,2067	96,9483	0,0305	0,0000	0,0318 (4,289)	0,0306 (0,101)	0,0299 (-1,977)	0,0298 (-2,413)	0,0269
<i>IL12B</i> rs3212220 (G/T)	0,0077	3,389	0,2193	96,6109	0,0339	0,0000	0,0352 (3,830)	0,0336 (-0,920)	0,0335 (-1,275)	0,0333 (-1,635)	0,0300
<i>IL12RB1</i> rs3746190 (C/T)	0,0090	3,8464	0,2252	96,1536	0,0385	0,0000	0,0383 (-0,524)	0,0384 (-0,091)	0,0379 (-1,508)	0,0393 (2,123)	0,0330
<i>IL12RB1</i> rs11575926 (G/A)	0,0054	8,6554	0,0569	91,3446	0,0866	0,0000	0,0791 (-8,655)	0,0892 (3,033)	0,0879 (1,619)	0,0900 (4,003)	0,0701

Примечание. Va — межпопуляционная дисперсия; Vb — внутривнутрипопуляционная дисперсия; p — достигнутый уровень значимости;  $G_{ST}$  — коэффициент генной дифференциации



В целом, значительный процент изменчивости по изученным полиморфным вариантам генов интерлейкинов и их рецепторов приходится на внутриэтнический (внутрипопуляционный) уровень (табл. 6). Так, в среднем по совокупности локусов величина  $F_{ST}$  (статистика AMOVA) для четырех изученных этнических групп была равна 3,71%, варьируя для отдельных локусов от 0,49% (rs1801275 гена *IL4RA*) до 8,66% (rs11575926 гена *IL12RB1*). Аналогичные оценки подразделенности были получены на основании расчета  $G_{ST}$ -показателя: коэффициент генной дифференциации по совокупности изученных SNP составил величину 3,20%; минимальная и максимальная величины показаны для аналогичных локусов и были равны 0,75% для rs1801275 гена *IL4RA* и 7,01% для rs11575926 гена *IL12RB1*.

Расчетные значения популяционно-специфического  $F_{ST}$ -индекса по изученным полиморфным вариантам позволяют большинство изученных SNP классифицировать как расово-специфичные, за исключением замен G/A гена *IL12A* и C/T гена *IL12RB1*. Следует отметить, что, согласно информации, содержащейся в базе данных NCBI [25], к расово-специфичным можно отнести несколько иной спектр SNP: rs2243291 гена *IL4*, rs568408 гена *IL12A*, rs3212227 гена *IL12B* и rs11575928 гена *IL12RB1* (табл. 4). Такое «противоречие» может быть следствием небольшого числа групп (шесть и менее) европеоидов и монголоидов, сведения по которым включены в эту базу данных.

Согласно генетическим дистанциям, оцененным как по методу Nei, так и на основании попарных сравнений этнических групп по  $F_{ST}$ , коренные народности Сибири по генетической структуре близки между собой и дистанцированы от пришлового русского населения Сибирского региона (табл. 5). Среди изученных монголоидных этнических групп минимальные значения генетических дистанций зарегистрированы между бурятами и якутами, максимальные — между бурятами и тувинцами. Генетические дистанции между русскими и монголоидными народами Сибири значительно больше: максимальная дистанция показана между русскими и бурятами, минимальная — между русскими и тувинцами.

В ходе выполнения настоящего исследования была получена информация по генетическому разнообразию восьми SNP пяти генов для русских (европеоиды) и трех коренных народностей Сибири — бурят, тувинцев, якутов, которые являются представителями монголоидной расы. Полученные оценки частот аллельных вариантов для изученных этнических групп в ряде случаев выходят за границы оценок, приведенных для европеоидов и монголоидов в NSBI (табл. 4). По полиморфным вариантам rs2243291 гена *IL4*; rs1801275 гена *IL4RA* для русского населения и трех коренных народов показаны отклонения от мировых данных, известных для европеоидов и монголоидов соответственно. Кроме того, отличаются от мировых данных, известных для соответствующих расовых групп, частоты по SNP rs11575926 гена

*IL12RB1* — для русских, rs568408 гена *IL12A* — для трех изученных монголоидных популяций, rs3212227 гена *IL12B* — для якутов и тувинцев и по rs3212220 гена *IL12B* — для якутов.

Изученные этнические группы различаются по истории формирования. Тувинцы и буряты — проживают на сопредельных территориях, однако именно для данных этнических групп показаны максимальные различия по частотам аллельных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов среди изученных монголоидных популяций. Это может быть следствием особенностей этногенеза данных народов. Что касается сходства по уровню изменчивости полиморфных вариантов изученных генов между якутами и бурятами, проживающими на значительном расстоянии, то, возможно, это связано с тем, что, согласно одной из гипотез, территория Бурятии и сопредельных регионов может являться первоначальным местом поселения предков современных якутов, которые мигрировали в середине XIX века на территорию современной Якутии. Для русского населения Сибири в качестве фактора популяционной динамики ведущая роль принадлежит миграционным процессам и их направленность могла в той или иной степени определить специфику генетического разнообразия по изученным SNP.

Привлеченные к исследованию полиморфные варианты локализованы в генах-кандидатах мультифакториальных заболеваний, и для многих из них установлены ассоциации с различными формами патологии. Не исключено, что особенности в распределении частот аллелей и генотипов генов интерлейкинов и их рецепторов могут лежать в основе разной подверженности данных этнических групп к мультифакториальным заболеваниям, предрасположенность к которым определяется изученными генами.

#### Список литературы

1. Алиферова В.М., Орлова Ю.Ю., Бабенко С.А. и др. Полиморфизм 1188A/C гена *IL12B* у больных рассеянным склерозом в Томской области и возможности оценки эффективности иммуномодулирующей терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — №3. (Рассеянный склероз. Приложение к журналу). — С. 130—135.
2. Животовский Л.А. Показатель внутрипопуляционного разнообразия // Журнал общей биологии. — 1980. — Т. 41, №6. — С. 828—836.
3. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
4. Рудко А.А., Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. и др. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа: влияние на развитие целиакии и варианты ее клинического течения в Томской популяции // Молекулярная биология. — 2008. — Т. 42, №1. — С. 42—49.
5. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, №1. — С. 9—16.

6. Спицын В.А., Казаченко Б.Н., Шебан Г.В. Генная дифференциация среди коренного населения Северной Азии: степень генного разнообразия на различных уровнях иерархической структуры // Популяционно-генетические исследования народов Южного Урала. — Уфа: БФАН СССР, 1981. — С. 72—82.
7. Corrigan C.J. Cytokines (Interleukines) // Allergy and allergic diseases / Ed. A.B. Kay. — Oxford: Blackwell Science, 1997. — P. 340—353.
8. Dizier M.-H., Sandford A., Walley A. et al. Indication of linkage of serum IgE levels to the interleukin-4 gene and exclusion of the contribution of the (-590 C to T) interleukin-4 promoter polymorphism to IgE variation // Genet. Epidemiol. — 1999. — Vol. 16. — P. 84—94.
9. Hall M.A., McGlinn E., Coakley G. et al. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immunemediated disease // Genes and Immunity. — 2000. — Vol. 1. — P. 219—224.
10. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the  $\alpha$  subunit of the interleukin-4 receptor // New Eng. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1720—1725.
11. Hou J., Schindler U., Henzel W.J. et al. An interleukin-4-induced transcription factor: IL-4 Stat // Science. — 1994. — Vol. 265. — P. 1701—1706.
12. Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J. et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 70. — P. 230—236.
13. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai C.H. et al. Interleukin (IL)-12 receptor beta1 codon 378 G homozygote and allele, but not IL-1 (beta-511 promoter, 3953 exon 5, receptor antagonist), IL-2 114, IL-4-590 intron 3, IL-8 3'-UTR 2767, and IL-18 105, are associated with higher susceptibility to leiomyoma // Fertil. Steril. — 2007. — Vol. 87(4). — P. 886—895.
14. Indian Genome Variation Consortium. Genetic landscape of the people of India: a canvas for disease gene exploration // Journal of Genetics. — 2008. — Vol. 87, №1. — P. 3—20.
15. Kim Y.K., Pyo C.W., Choi H.B., Kim S.Y., Kim T.Y., Kim T.G. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms with psoriasis in the Korean population // J. Dermatol. Sci. — 2007. — Vol. 48(2). — P. 133—139.
16. Landi S., Gemignani F., Bottari F. et al. Polymorphisms within inflammatory genes and colorectal cancer // J. Negat. Results Biomed. — 2006. — Vol. 5. — P. 1—15.
17. Moreno O., Gonzalez C.I., Saaibi D.L. et al. Polymorphisms in the IL4 and IL4RA genes in Colombian patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34(1). — P. 36—42.
18. Nei M. Genetic distance between populations // Amer. Natur. — 1972. — Vol. 106, №949. — P. 283—292.
19. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte response and cytokines // Cell. — 1994. — Vol. 76. — P. 241—251.
20. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients // Cytokine. — 2007. — Vol. 38(1). — P. 49—53.
21. Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry. — N.Y.: W.H. Freeman and Co., 1980. — 856 p.
22. Zhu S., Chan-Yeung M., Becker A.B. et al. Polymorphisms of the IL4, TNF-alpha, and Fcepsilon Ribeta genes and the risk of allergic disorders in at-risk infants // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 1655—1659.
23. <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3/> Manual for v.3.1.1.1.
24. <http://www.informaxinc.com>
25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

## Variability of the interleukin ligand and receptor gene polymorphisms in four ethnic groups from Siberia

Puzyrev V.P., Babushkina N.P., Kucher A.N., Bragina E.Y., An A.R., Rudko A.A., Freidin M.B.

Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Center SD RAMS  
Ushaika Embankment, 10, Tomsk, 634050, Russia, fax: (3822)513744, e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

The data about variability of the *IL4* (rs2243291, rs4986964), *IL4RA* (rs1801275, rs2074570), *IL12A* (rs568408), *IL12B* (rs3212227, rs3212220), and *IL12RB1* (rs3746190, rs11575926) gene single nucleotide polymorphisms (SNP) in four Siberian populations (Buryats, Tuvinians, Yakuts, and Russians) are presented. High level of genetic variety was shown for rs2243292 of the *IL4* and rs3746190 of the *IL12RB1* in all populations and for rs3212227 and rs3212220 of the *IL12B* in Asian populations (Buryats, Tuvinians, Yakuts). Low level of genetic variety was found for rs2074570 of the *IL4RA* in Russians and for rs11575926 of the *IL12RB1* in Asians. The rs4986964 polymorphism of the *IL4* gene showed no variation in all groups.

The ethnic groups were characterized by the high heterogeneity in respect to the SNP allele prevalence. The most marked differences were found between Russians and all indigenous Asian populations of Siberia for rs11575926 and rs3212220 polymorphisms of the *IL12RB1* gene and rs2243291 of the *IL4* gene as well as for rs2074570 of the *IL4RA* gene in comparison between Russians and Yakuts. The difference in the allele prevalence between Asians is not as straightforward. The maximal difference between Buryats and Yakuts was achieved for the *IL12A* and *IL12RB1* gene SNPs; in comparison between Tuvinians and Yakuts, the highest difference was for the *IL4*, *IL12A*, and *IL12RB1* genes; in comparison between Yakuts and Buryats, the most pronounced difference was for the *IL12RB1* gene SNPs.

Genetic differentiation coefficient estimated by the total SNPs studied was 3,20%; the minimal and maximal scores were 0,75% for rs1801275 of the *IL4RA* gene and 7,01% for rs11575926 of the *IL12RB1* gene, respectively.