

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Иванова Н.А.¹, Бурденный А.М.^{1,2}, Логинов В.И.¹, Кураева Т.Л.³, Носиков В.В.²

Роль полиморфных маркеров гена *IL6* в патогенезе сахарного диабета 1 типа

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН,
119334, Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России,
115478, Москва, Россия, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Актуальность. Сахарный диабет типа 1 (ранее называемый ювенильным или инсулинозависимым) характеризуется тем, что продукция инсулина отсутствует вследствие аутоиммунной деструкции клеток поджелудочной железы, вероятно, вызванной действием факторов внешней среды на фоне генетической предрасположенности, которая проявляется в наличии функциональных однонуклеотидных замен (SNP) в генах цитокинов, ответственных за воспаление. Считается, что при длительном хроническом воспалении происходит необратимое разрушение β -клеток поджелудочной железы, и при наличии функциональных полиморфных маркеров в генах воспаления, таких как ген интерлейкин β (*IL6*), возможна манифестация болезни с последующей прогрессией и развитием осложнений. **Цель** исследования – изучение частоты распределения аллелей и генотипов ряда полиморфных маркеров гена *IL6* при СД типа 1 у жителей Москвы и Московской области.

Методика. В настоящую работу включено 366 больных СД типа 1 и 526 здоровых индивидов. Группу больных составили пациенты с наличием сахарного диабета типа 1 различной манифестации с общей медианой возраста 41 ± 5 лет. Обе группы выравнены по полу и возрасту. Определение генотипов полиморфных маркеров *rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797* и *rs1554606* гена *IL6* проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов.

Результаты. В результате исследования выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного маркера *rs1800795* гена *IL6* с повышенным риском развития СД1 ($\chi^2=9,48$, $OR=1,35$, $CI_{95\%}=1,11-1,64$, $p=0,0088$).

Заключение. Полученные результаты дополняют информацию о механизмах возникновения и патогенезе СД типа 1. Внедрение в практику анализа полиморфных вариантов гена *IL6*, позволит выявить вероятность развития этой болезни и/или её прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у лиц, находящихся в группе риска.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1; цитокины; полиморфные маркеры гена *IL6*

Для цитирования: Иванова Н.А., Бурденный А.М., Логинов В.И., Кураева Т.Л., Носиков В.В. Роль полиморфных маркеров гена *IL6* в патогенезе сахарного диабета 1 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1) 28–34.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.28-34

Участие авторов: обработка материала, проведение исследования – Иванова Н.А.; концепция и дизайн исследования, статистическая обработка результата, написание текста – Бурденный А.М.; подготовка иллюстративного материала, редактирование статьи – Логинов В.И.; сбор и описание материала – Кураева Т.Л.; концепция и дизайн исследования, финальное редактирование статьи. – Носиков В.В.

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, burdennyu@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.12.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Ivanova N.A.¹, Burdenny A.M.^{1,2}, Loginov V.I., Kuraeva T.L.³, Nosikov V.V.²

The pathogenic role of *IL6* gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation;²N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygin St. 4, Moscow 119334, Russian Federation;³National Medical Research Center for Endocrinology, Dmitriya Ulyanova St. 11, Moscow 115478, Russian Federation

Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM), previously called juvenile or insulin-dependent diabetes, is characterized by lack of insulin production due to autoimmune destruction of pancreatic cells. This destruction may be caused by environmental factors. These factors contribute to inflammation in the presence of genetic predisposition due functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the cytokine genes. It is supposed that during prolonged chronic inflammation, irreversible destruction of all pancreatic b-cells occurs. In the presence of functional, polymorphic markers in inflammatory genes, such as the interleukin 6 (*IL6*) gene, the manifestation and progression of T1DM is possible, followed by complications. **Aim.** The aim of the present study was to define the frequency distribution of allelic variants and genotypes in a number of polymorphic markers of the *IL6* gene in patients with T1DM residing in Moscow and the Moscow Region.

Methods. The present study included 366 patients with T1DM and 526 healthy individuals. The T1DM group consisted of native Russian patients with T1DM of various manifestations and with a median age of 41 ± 5 yrs. The groups were gender- and age- matched. Genotypes of polymorphic markers *rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797*, and *rs1554606* of the *IL6* gene were determined using real-time PCR on a Real-time CFX96 Touch amplifier (Bio-Rad, USA) using qPCRmix-HS ready-mixed PCR kits (Eurogen, Russia) and unique primers and probes.

Results. Our study revealed a statistically significant association of the polymorphic marker *rs1800795* of the *IL6* gene with an increased risk of developing T1DM ($\chi^2=9.48$, $OR=1.35$, $CI_{95\%}=1.11-1.64$, $p=0.0088$).

Conclusion. Our results complement present information on the origin, mechanisms, and pathogenesis of T1DM. By implementing the analysis of polymorphic variants of *IL6* gene in clinical practice, it will be possible to identify the probability of developing T1DM and/or its progression in patients with autoimmune diseases or in people at risk.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; cytokines; *IL6* gene polymorphisms

For citation: Ivanova N.A., Burdenny A.M., Loginov V.I., Kuraeva T.L., Nosikov V.V. The pathogenic role of *IL6* gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(1): 28–34. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.28-34

Author's contribution: material handling and research performing – Ivanova N.A.; research concept and design, statistical analysis, writing – Burdenny A.M.; preparation of illustrative material and article edition – Loginov V.I.; material collection and description – Kuraeva T.L.; research concept and design, article final edition – Nosikov V.V.

For correspondence: Alexey M. Burdenny, ph.d. I.s.s. of Pathogenomics and Transcriptomics lab. of FSBSI IGPP, e-mail: burdenny@gmail.com

Financing. The present work has no financial help.

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

Information about authors:

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Received 07.12.2021

Accepted 20.01.2022

Published 15.03.2022

Введение

На сахарный диабет типа 1 (СД1) во всем мире приходится около 11–22 млн человек [1]. Заболеваемость СД1 за последние годы заметно увеличилась, что связывают с частым рождением детей у пациентов с СД1 и изменениями в окружающей среде [2–4]. СД1 – это аутоиммунное заболевание, которое возникает в результате разрушения/гибели β -клеток поджелудочной железы [5, 6]. Однако патогенез этого аутоиммунного заболевания остается до конца неизвестным.

В зависимости от патогенетических особенностей СД1 подразделяется на два подтипа: 1а и 1б. Считается, что подтип 1а определяется дефектом противовирусного иммунитета, поэтому предполагают, что патогенетическим фактором является неустановленная вирусная инфекция, вызывающая деструкцию бета-клеток островков поджелудочной железы. При возникновении этого варианта СД типа 1 в крови обнаруживаются циркулирующие аутоантитела к островковой ткани.

Как правило, через 1-3 года количество антител значительно снижается.

Сахарный диабет подтипа 1б составляет 1-2% по отношению ко всем больным, страдающим диабетом. Этот подтип рассматривают как проявление аутоиммунного заболевания, что подтверждается частым сочетанием СД подтипа 1б с другими аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, циркулирующие в островковой ткани аутоантитела обнаруживаются до выявления клинического диабета и присутствуют в крови больных в течение почти всего периода болезни. Патогенез СД подтипа 1б связывают с частичным генетически обусловленным дефектом системы иммунологического надзора, т.е. с неполноценностью Т-лимфоцитов-супрессоров, которые в норме препятствуют развитию форбидных клонов Т-лимфоцитов, направленных против тканевых белков собственного организма [7, 8]. За последние 10 лет все больше исследований продемонстрировали, что воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL6), связаны с развитием СД1 [7, 9].

Интерлейкин 6 (ген *IL6* 7p15-21-q21) – представитель цитокинового семейства, который обладает провоспалительными свойствами. Человеческий IL-6 состоит из 212 аминокислот, включая сигнальный пептид из 28 аминокислот. Цитокин вырабатывается, прежде всего, клетками иммунной системы: моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, микроглией, а также производится целым рядом клеток неиммунной природы. IL6 активирует эндотелиальные клетки и обеспечивает сбор лейкоцитов около стенок сосудов. Предполагается, что такая активность IL6 может приводить к постепенному разрушению β-клеток поджелудочной железы [10]. IL-6 передает сигналы через комплекс рецепторов цитокинов 1-го типа на клеточной мембране, состоящей из лиганд-связывающей цепи IL-6Rα (CD126) и компонента, передающего сигналы gp130 (также называемый CD130) [11, 12]. Возможно, что IL-6 обладает и противовоспалительным действием, которые, скорее всего, обусловлены его классической передачей сигналов (через аналогичные белки, связанные с мембраной). Патологические эффекты данного цитокина чаще всего связаны с фосфорилированием генов STAT3 пути. Это оказывает существенное влияние на аутоиммунитет, поскольку передача сигналов по этому пути важна для дифференцировки T17 клеток (Th17) с одновременным ингибированием развития клеток Treg [13]. Данные об ассоциации полиморфных вариантов гена *IL6* с уровнем продукции цитокина в сыворотке крови в литературе крайне противоречивы. Однако,

в ряде работ было показано, что полиморфный маркер *rs1800796*, расположенный в промоторной области гена *IL6* влияет на транскрипцию гена и соответственно на экспрессию этого цитокина, что в итоге контролирует уровень циркулирующего в крови интерлейкина 6 [14]. В отношении, другого полиморфного маркера *rs1800795* (G-174C), разными авторами было показано, что у пациентов с генотипом CC наблюдался высокий уровень IL-6 [15–17].

На данный момент роль цитокина в патогенезе СД1 не ясна, однако есть убедительные доказательства роли функциональных полиморфных маркеров в патогенезе других многофакторных заболеваний. Так, в одном крупном исследовании показана ассоциация двух полиморфных маркеров (*rs1800795*, *rs1800796*) с увеличением риска развития артериальной гипертензии [18]. В другом исследовании авторы свидетельствуют об ассоциации полиморфного маркера *rs1800795* гена *IL6*, на риск развития СД 2 типа [19]. Кроме того, обращает на себя внимание более раннее исследование, в котором проводился поиск ассоциации двух полиморфных маркеров *rs1800795* и *rs1800797* гена *IL6* [20]. По результатам исследования выявлена не только ассоциация полиморфного маркера *rs1800795* с повышенным риском развития СД2, но и сочетанного генотипа *rs1800795* и *rs1800797*.

Целью настоящего исследования было изучение частоты аллельных вариантов полиморфных маркеров *rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797*, *rs1554606* гена *IL6* при СД типа 1 у жителей Москвы и Московской области.

Методика

Настоящее исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). В работе использованы образцы крови жителей Москвы и Московской области.

Исследование включало материал, разделенный на две, выравненные по полу и возрасту, группы индивидов. Группа больных состояла из 366 человек с наличием сахарного диабета типа 1 различной манифестации с общей медианой 41±5 лет. В группе контроля собрано 526 здоровых образцов от индивидов, предоставленных сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании паспортных данных), не являющихся родственниками.

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров гена *IL6* использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с ис-

пользованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфных маркёров гена *IL6* проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов (табл. 1). Обозначения полиморфных маркёров даны в соответствии с базой данных dbSNP [21].

В зондах использовали флуоресцентные красители FAM (карбоксихлорофлуоресцеин) и HEX(VIC) (гексахлорофлуоресцеин), а в качестве гасителя флуоресценции ВНQ-1.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди-Вайнберга для аутомомных признаков. Вся статистическая обработка результатов проводилась с помощью калькулятора для расчёта статистики, написанного в программе excel, в соответствии с формулами, предлагаемыми для расчета статистики согласно выбранному критерию. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI_{95%}), при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашей работе было исследовано четыре полиморфных маркера *rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797* и *rs1554606* гена *IL6* с риском развития СД типа 1. Результаты распределения частот аллелей и генотипов этих полиморфных маркеров в контрольной группе и группе больных представлены в табл. 2.

Для полиморфных маркёров *rs1800796*, *rs1800797* и *rs1554606* гена *IL6* статистически значимых ассоциаций с риском развития СД типа 1 выявлено не было.

В то же время нами выявлено статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа *CC* полиморфного маркера *rs1800795* гена *IL6* в группе больных СД1 по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=9,48$, $p=0,0088$). Следует подчеркнуть, что по данному полиморфному маркёру в мировой литературе опубликовано крайне мало печатных работ [23–25]. Так, в исследовании [24] отмечена связь этого полиморфного маркёра с увеличенным уровнем гликированного гемоглобина, общего холестерина и холестерина низкой плотности у пациентов с СД типа 1, что указывает на патогенную роль полиморфного *rs1800795* гена *IL6* в развитии СД типа 1. Таким образом, наши результаты расширяют представления о роли изученных полиморфных маркёров в патогенезе СД типа 1.

Таблица 1/Table 1

Праймеры и зонды

Primers and probes

Локус	Праймеры/зонды	t Отжига
<i>rs1800795*</i> , **	F: <i>GACCTAAGCTGCACTTTTC</i>	60°
	R: <i>GGTTGAGACTCTAATATTGAGAC</i>	
	VIC/FAM: <i>TGTCTTGC[G/C]ATGCTAA</i>	
<i>rs1800796*</i>	F: <i>CAGCAGCCAACCTCCTCTAA</i>	60°
	R: <i>CCAAGCCTGGGATTATGAAG</i>	
	VIC/FAM: <i>CAGCC[G/C]CTCACAGGG</i>	
<i>rs1800797**</i>	F: <i>GCCTTGAAGTAACTGCACGAAATT</i>	60°
	R: <i>TGTTCTGGCTCTCCCTGTGA</i>	
	VIC/FAM: <i>CCTGGCCA[G/A]CCTCA</i>	
<i>rs3024505*</i>	F: <i>GATGGTGCCACTGTGGTGAG</i>	60°
	R: <i>TTAATGCTGGGCTGGAACCT</i>	
	VIC/FAM: <i>AGTTCAT[G/T]CTGGGAA</i>	

Примечание. *Праймеры и зонды взяты из [BLAST с проверкой в программной среде DNASTAR LaserGene]. **Праймеры и зонды взяты из: [22]

Note. Primers and probes were taken from BLAST with verification in the DNASTAR LaserGene software environment.

Таблица 2/Table 2

Распределение частот исследованных полиморфных маркёров гена IL6

Frequency distribution of the polymorphic markers of the IL6

<i>rs1800795</i>						
Аллели и генотипы	Частоты		χ^2	<i>p</i>	OR	
	случай	контроль			знач.	CI _{95%}
Аллель <i>G</i>	0,563	0,635	4,70	0,0301	0,74	0,56-0,97
Аллель <i>C</i>	0,437	0,365			1,35	1,03-1,77
<i>GG</i>	0,328	0,405	9,48	0,0088	0,74	0,61-0,90
<i>GC</i>	0,470	0,460			0,88	0,72-1,07
<i>CC</i>	0,202	0,135			1,35	1,11-1,64
<i>rs1800796</i>						
Аллели и генотипы	Частоты		χ^2	<i>P</i>	OR	
	случай	контроль			знач.	CI _{95%}
Аллель <i>G</i>	0,888	0,911	1,25	0,2641	0,78	0,50-1,21
Аллель <i>C</i>	0,112	0,090			1,29	0,83-2,00
<i>GG</i>	0,795	0,827	4,16	0,1249	0,78	0,57-1,06
<i>GC</i>	0,186	0,167			1,01	0,83-1,22
<i>CC</i>	0,019	0,006			1,29	0,94-1,76
<i>rs1800797</i>						
Аллели и генотипы	Частоты		χ^2	<i>p</i>	OR	
	случай	контроль			знач.	CI _{95%}
Аллель <i>G</i>	0,671	0,684	0,15	0,6991	0,95	0,71-1,26
Аллель <i>A</i>	0,327	0,316			1,06	0,80-1,41
<i>GG</i>	0,478	0,471	2,71	0,2578	0,95	0,77-1,16
<i>GA</i>	0,386	0,426			0,86	0,70-1,04
<i>AA</i>	0,134	0,103			1,06	0,86-1,29
<i>rs1554606</i>						
Аллели и генотипы	Частоты		χ^2	<i>p</i>	OR	
	случай	контроль			знач.	CI _{95%}
Аллель <i>G</i>	0,604	0,601	0,01	0,93	1,01	0,77-1,33
Аллель <i>T</i>	0,396	0,399			0,98	0,75-1,30
<i>GG</i>	0,366	0,369	0,17	0,92	1,01	0,84-1,23
<i>GT</i>	0,475	0,464			1,04	0,86-1,28
<i>TT</i>	0,158	0,167			0,98	0,81-1,20

Заключение

Современные способы исследования генома GWAS (Genome-wide association study) [26, 27] позволили выявить множество новых генов, которые могут быть ассоциированы с СД типа 1, в том числе и *IL6*. Полу-

ченные нами данные об ассоциации полиморфного маркёра *rs1800795* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения и патогенеза. Раскрытие этих механизмов поможет понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1, для про-

ведения профилактических мероприятий. Разработка и внедрение в практику методов анализа полиморфных вариантов генов, используемых для диагностики СД типа 1, позволит выявить возможность развития этой болезни и/или его прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у людей, находящихся в группе риска.

Литература

(п.п. 1–9; 11–27 см. References)

10. Носиков В.В., Серегин Ю.А. Молекулярная генетика сахарного диабета 1 типа. *ЛИКИ*. 2010; 1(137): 42–51.

References

- Wintrup J. The changing landscape of care: does ethics education have a new role to play in health practice? *BMC Med Ethics*. 2015; 16: 22. doi: 10.1186/s12910-015-0005-0
- Patterson C., Guariguata L., Dahlquist G., Soltész G., Ogle G., Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(2): 161–75. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.005
- Fatima N., Faisal S.M., Zubair S., Ajmal M., Siddiqui S.S., Moin S., et al. Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLoS One*. 2016; 11(8):e0161548. doi: 10.1371/journal.pone.0161548
- Green A., Hede S.M., Patterson C.C., Wild S.H., Imperatore G., Roglic G., et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021; 64(12): 2741–50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8
- Songini M., Mannu C., Targhetta C., Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol*. 2017; 54(1):9–17. doi: 10.1007/s00592-016-0909-2
- Bettini M., Bettini M.L. Function, Failure, and the Future Potential of Tregs in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2021; 70(6): 1211–9. doi: 10.2337/dbi18-0058
- Lu J., Liu J., Li L., Lan Y., Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clin Transl Immunology*. 2020 Mar 16; 9(3):e1122. doi: 10.1002/cti2.1122
- Budd M.A., Monajemi M., Colpitts S.J., Crome S.Q., Verchere C.B., Levings M.K. Interactions between islets and regulatory immune cells in health and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021; 64(11): 2378–88. doi: 10.1007/s00125-021-05565-6
- Chatzigeorgiou A., Harokopos V., Mylona-Karagianni C., Tsovalas E., Aidinis V., Kamper E.F. The pattern of inflammatory/anti-inflammatory cytokines and chemokines in type 1 diabetic patients over time. *Ann Med*. 2010; 42(6): 426–38. doi: 10.3109/07853890.2010.495951
- Nosikov V.V., Seregin Yu.A. Molecular genetics of type 1 diabetes mellitus. *ЛИКИ*. 2010; 1(137): 42–51. (in Russian)
- Moshapa F.T., Riches-Suman K., Palmer T.M. Therapeutic Targeting of the Proinflammatory IL-6/JAK/STAT Signalling Pathways Responsible for Vascular Restenosis in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiol Res Pract*. 2019; 2019: 9846312. doi: 10.1155/2019/9846312. PMID: 30719343
- Martínez-Pérez C., Kay C., Meehan J., Gray M., Dixon J.M., Turnbull A.K. The IL6-like Cytokine Family: Role and Biomarker Potential in Breast Cancer. *J Pers Med*. 2021; 11(11): 1073. doi: 10.3390/jpm11111073. PMID: 34834425
- Rajendran S., Anquetil F., Quesada-Masachs E., Graef M., Gonzalez N., McArdle S., et al. IL-6 is present in beta and alpha cells in human pancreatic islets: Expression is reduced in subjects with type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2020; 211:108320. doi: 10.1016/j.clim.2019.108320. PMID: 31809899
- Godarzi E.M., Sarvestani E.K., Aflaki E., Amirghofran Z. Interleukin-6 gene polymorphism in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(2): 179–84. doi: 10.1007/s10067-010-1452-0. PMID: 20383729
- Giannitrapani L., Soresi M., Balasus D., Licata A., Montalto G. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(16): 2449–55. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2449
- Galimudi R.K., Spurthi M.K., Padala C., Kumar K.G., Mudigonda S., Reddy S.G., et al. Interleukin 6(-174G/C) variant and its circulating levels in coronary artery disease patients and their first degree relatives. *Inflammation*. 2014; 37(2): 314–21. doi: 10.1007/s10753-013-9742-8
- Popovic D., Lalic K., Jotic A., Milicic T., Bogdanovic J., Dorđević M., et al. The Inflammatory and Hemostatic Cardiovascular Risk Markers During Acute Hyperglycemic Crisis in Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Med Biochem*. 2019; 38(2): 126–33. doi: 10.2478/jomb-2018-0024. PMID 30867640
- Lu S., Wang Y., Wang Y., Hu J., Di W., Liu S., et al. The IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms are associated with coronary artery disease risk. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(11): 6191–207. doi: 10.1111/jcmm.15246. PMID: 32374489
- Plataki M.N., Zervou M.I., Samonis G., Daraki V., Goulielmos G.N., Kofteridis D.P. Association of the Interleukin-6 rs1800795 Polymorphism with Type 2 Diabetes Mellitus in the Population of the Island of Crete, Greece. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(7):448–452. doi: 10.1089/gtmb.2017.0220. PMID: 29957071
- Saxena M., Agrawal C.G., Srivastava N., Banerjee M. Interleukin-6 (IL-6)-597 A/G (rs1800797) & -174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes. *Indian J Med Res*. 2014; 140(1): 60–8. PMID: 25222779
- Build 153, Released: July 9, 2019; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
- Slatery M.L., Curtin K., Sweeney C., Wolff R.K., Baumgartner R.N., Baumgartner K.B., et al. Modifying effects of IL-6 polymorphisms on body size-associated breast cancer risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Feb; 16(2): 339–47. doi: 10.1038/oby.2007.44. PMID: 18239642
- Rudofsky G.Jr., Schlotterer A., Reismann P., Engel J., Grafe I.A., Tafel J., et al. The -174G>C IL-6 gene promoter polymorphism and diabetic microvascular complications. *Horm Metab Res*. 2009; 41(4): 308–13. doi: 10.1055/s-0028-1119373. PMID: 19140096
- Ururahy M.A., de Souza K.S., Oliveira Y.M., Loureiro M.B., da Silva H.P., Freire-Neto F.P., et al. Association of polymorphisms in IL6 gene promoter region with type 1 diabetes and increased albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31(5): 500–6. doi: 10.1002/dmrr.2621. PMID: 25384728
- Haghnazari L., Sabzi R. Relationship between TP53 and interleukin-6 gene variants and the risk of types 1 and 2 diabetes mellitus development in the Kermanshah province. *J Med Life*. 2021; 14(1): 37–44. doi: 10.25122/jml-2019-0150. PMID: 33767783

26. Kim S.S., Hudgins A.D., Yang J, Zhu Y, Tu Z, Rosenfeld MG, et al. A comprehensive integrated post-GWAS analysis of Type 1 diabetes reveals enhancer-based immune dysregulation. *PLoS One*. 2021; 16(9):e0257265. doi: 10.1371/journal.pone.0257265. PMID: 34529725
27. Sayed S., Nabi AHMN. Diabetes and Genetics: A Relationship Between Genetic Risk Alleles, Clinical Phenotypes and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1307: 457-98. doi: 10.1007/5584_2020_518. PMID: 32314317

Сведения об авторах:

Иванова Наталья Анатольевна, мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Бурденный Алексей Михайлович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Логинов Виталий Игоревич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Кураева Тамара Леонидовна, доктор мед. наук, проф., руководитель отд-ния сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Носиков Валерий Вячеславович, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. постгеномных молекулярно-генетических исследований ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН.