**В.И. Коненков[1], В.Ф. Прокофьев[1], А.В. Шевченко[1], А.М. Чернявский[2], А.М. Караськов[2]**

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, Российская Федерация
[2] НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, Российская Федерация

# Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России

***Цель исследования:*** *изучить частоту встречаемости комбинированных генетических признаков, включающих различные варианты генотипов цитокинов (TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, VEGF), в различных по полу и возрасту группах европеоидного населения Сибири.* ***Материалы и методы.*** *Исследована частота распределения вариантов структуры цитокиновой генной сети среди 500 представителей европеоидного населения Сибири, мужчин и женщин двух возрастных групп — младше 35 лет (молодые) и 55 и более лет (пожилые). В состав исследованной цитокиновой генной сети вошло 10 вариантов полиморфных участков генов цитокинов и факторов роста: TNFA-863 C→A, TNFA-308 G→A, TNFA-238 G→A, IL1B-31 C→T, IL4-590 C→T, IL6-174 G→C, IL10-1082 G→A, IL10-592 A→C, VEGF-2578 C→A и VEGF+936 C→T. Генотипирование осуществляли методом рестриктивного анализа продуктов амплификации. Обработку результатов проводили на основе оригинального методологического подхода, включающего комплексный сопряженный компьютерный анализ генных цепей различной размерности.* ***Результаты и выводы.*** *Показано, что значительная часть широко распространенных среди молодых людей вариантов цитокиновой генной сети полностью отсутствует в старшей возрастной группе. Установлены варианты таких исчезающих с возрастом вариантов отдельно для мужчин и женщин. При программном математическом анализе установлено, что показатели отношения шансов достигают двузначных величин (OR=27, p=0,0004), что свидетельствует о высокой специфичности комплексных генетических признаков. Предполагается, что наличие в геноме таких вариантов цитокиновой генной сети, обнаруживаемых в детстве или молодом возрасте, является неблагоприятным персонализированным прогностическим признаком продолжительности жизни индивида.*

***Ключевые слова: структура цитокиновой генной сети, половые и возрастные различия, население России.***
(Вестник РАМН. 2013; 9: 15–21)



## Введение

В последние годы с заметным постоянством наблюдается уменьшение численности населения Российской Федерации за счет высокой заболеваемости и смертности в сочетании с низкой рождаемостью. В течение года в стране умирают около 2 млн человек. Как следует из доклада министра здравоохранения и социального развития за 2010 г., в 85,5% случаев основной причиной смертности является развитие несовместимых с жизнью заболеваний. В период с 1990 по 2011 г. численность населения уменьшалась в среднем на 600–700 тыс. человек за год [1].

Среди причин повышенной смертности населения России можно указать низкий уровень социальной защиты значительной доли населения, длительный период переустройства экономического строя страны, недостаточ-

**V.I. Konenkov[1], V.F. Prokof'ev[1], A.V. Shevchenko[1], A.M. Chernjavskij[2], A.M. Karas'kov[2]**

[1]Scientific Research Institute of Clinical And Experimental Limfology RAMS, Novosibirsk, Russian Federation
[2] Scientific Research Institute of a Pathology of Blood Circulation named after E.N. Meshalkin of the Health Ministries of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

# Age and Sexual Changes Structure of Genes Cytokines Networks in Russian Population

***Objective:*** *to study frequencies of occurrence of the combined genetic attributes including different variants of cytokines genotypes (TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, VEGF), in different on sexual and age groups in population of Siberia Caucasoid.* ***Material and methods.*** *Frequencies of distribution of variants of structure genes cytokines networks among 500 representatives of Siberia Caucasian population, men and women of two age groups - more younger than 35 years («young») and 55 and more years («elderly») are investigated. In structure of investigated genes cytokines net has come 10 variants of polymorphic sites of cytokines genes and vascular endothelial growth factor gene: TNFA-863 C→A, TNFA-308 G→A, TNFA-238 G→A, IL1B-31 C→T, IL4-590 C→T, IL6-174 G→C, IL10-1082 G→A, IL10-592 A→C, VEGF-2578 C→A and VEGF+936 C→T. Genotyping are carried out by restriction fragment length polymorphism method. Processing of results carried out on the basis of the original methodological approach including the complex connected computer analysis of genic circuits of various dimension.* ***Results and conclusions.*** *It is shown, that the significant part of variants genes cytokines networks, which widely distributed among young people is completely absent in the «elderly» age group. Such variants disappearing with age separately for men and women are established. At the program mathematical analysis it is established, that parameters of the odds ratio achieve two-place sizes (OR=27, p=0,0004), that testifies to high specificity of complex genetic attributes. Presence in genome such variants of genes cytokines networks , found out in the childhood or young age, as supposed, is unfavorable personalized prognostic factors of life span of the individual.*

***Key words: structure of genes cytokines networks, sexual and age distinctions, Russian population.***
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 9: 15–21)

ный уровень развития медицинской помощи, нездоровый образ жизни и ряд других причин. Однако очевидно, что приведенные цифры повышенной преждевременной смертности усреднены и не отражают избирательного характера повышенной смертности. Однотипное негативное воздействие комплекса неблагоприятных социально-экономических факторов разделяет население на группы с преимущественным развитием несовместимых с жизнью заболеваний и группы, длительно сохраняющие высокий уровень здоровья и характеризующиеся долголетием.

В качестве причин такого расслоения можно выделить здоровый образ жизни, доступность качественной медицинской помощи и высокий социально-экономический статус отдельных групп населения, однако эти причины не являются универсальными и не могут объяснить значительные отклонения от указанных зависимостей. Наше внимание в этом вопросе привлекли существенные различия в частоте выявления комбинаций генотипов полиморфных участков генов цитокинов и металлопротеаз, объединенных понятием «цитокиновые генные сети» (ЦГС). Эти комбинированные генетические признаки тесно ассоциированы с предрасположенностью и устойчивостью к развитию ряда заболеваний, включая болезни сердечно-сосудистой системы и новообразования, являющиеся основными причинами смертности населения России [2–7].



Среди многочисленных генов, продукты которых участвуют в поддержании устойчивого состояния здоровья, наиболее значимы гены цито-, хемокинов и ростовых факторов, продуцируемых и рецептируемых практически всеми клетками организма млекопитающих. Эти молекулярные структуры оказывают регуляторные воздействия на течение таких основных физиологических процессов, как воспаление, склеро-, ангио- и остеогенез, клеточная миграция, пролиферация, дифференцировка, ремоделирование тканей и т.п. Их деятельность определена понятием «цитокиновой сети», акцентирующим внимание на тесной взаимосвязи их координированной деятельности на организменном уровне. В столь же тесной координированной связи находятся и гены, кодирующие структуру этих белковых молекул, которые образуют свою «генную сеть» [8]. Важным моментом функционирования данной сети является наличие в этих генах большого числа полиморфных участков в регуляторных промоторных областях, различия в сайтах транскрипции которых существенным образом влияют на интенсивность синтеза мРНК и продукции белковых молекул этих регуляторных факторов. Таким образом, генетическая структура цитокиновой сети индивида предопределяет степень активности тех или иных цитокинов, активирующих или ингибирующих течение воспаления, ангио-, склерогенеза и т.п. Естественным образом высокая или низкая степень такой активности выражается в клинической картине течения болезни и ее исходе.

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости комбинированных генетических признаков, включающих различные варианты генотипов цитокинов (*TNFA, IL1B, IL4, IL6, IL10, VEGF*), в различных по полу и возрасту группах европеоидного населения Сибири.

## Пациенты и методы

### Участники исследования

В исследовании участвовала группа из 500 человек, длительное время проживающих на территории Сибирского федерального округа, европеоидной внешности, идентифицирующих себя, своих родителей и предков как русских, языком общения которых является русский. Среди обследованных лиц были 141 мужчина и 359 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. В качестве объекта исследования определена группа лиц европеоидного происхождения, разделенная на подгруппы более молодого (менее 35 лет, $n$ =100) и более старшего возраста (55 и более лет, $n$ =107). В таблицах для краткости данные подгруппы обозначены как «молодые» и «пожилые», соответственно. Группа лиц среднего возраста (35–54 года, $n$ =293) из сравнительного генетического анализа была исключена. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение локального Этического комитета.

### *Методы исследования*

Генотипирование: исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP) промоторного региона вариантов генов *TNFA-863 C→A*, *TNFA-308 G→A*, *TNFA-238 G→A*, *IL1B-31 C→T*, *IL4-590 C→T*, *IL6-174 G→C*, *IL10-1082 G→A, IL10-592 A→C*, *VEGF-2578 C→A* и *VEGF+936 C→T*. Генотипирование осуществляли методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (RFLP), как было описано авторами ранее [7, 9]. Анализ результатов генотипирования проводился на основе оригинального методологического подхода. Данный подход характеризуется рядом принципиальных моментов, а именно: 1) исследование генов-регуляторов активности течения основных физиологических процессов; 2) исследование структуры промоторных полиморфных участков генов, связанных с интенсивностью продукции регуляторных факторов; 3) исследование не единичных генов, а максимально доступной генной сети у каждого индивида; 4) использование программного анализа всех возможных комбинаций генотипов генной сети.

### *Статистическая обработка данных*

При статистическом анализе результатов использовали такие показатели, как частота встречаемости генов, генотипов и их комбинаций [10], отношение шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval, 95% CI). Расчет величины OR проводили по методу Вульфа–Холдейна, который допускает рассчитывать ORs по таблице 2×2 для случаев, когда ячейка в таблице имеет значение «0» [11]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга [10]. Достоверность различия частоты распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию $\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [12]. Различия считали статистически значимыми при $p$ <0,05.

## Результаты

По результатам сравнительного программного анализа между группами молодых и пожилых жителей России установлены существенные различия в частоте распространения вариантов структуры ЦГС. При сопоставлении результатов исследования показано значительное снижение вплоть до полного исчезновения в группе пожилых лиц большого числа различных вариантов комбинированных генетических признаков. Так, при заданном фильтре уровня значимости различий между группами по применяемому двустороннему критерию точного метода Фишера $p$ <0,05 и при достоверном показателе

ORs 95% CI зарегистрировано 679 различающихся между группами комплексных генетических показателей.

При повышении уровня достоверности различий до $p$ <0,02 число генетических признаков снижалось до 242, однако частота встречаемости этих признаков в старшей возрастной группе становилась достоверно ниже для 47 показателей, а для 6 показателей принимала нулевые значения. Это свидетельствует о том, что ни один из представителей этой подгруппы лиц с данной структурой ЦГС не дожил до пожилого возраста, либо численность таких индивидов колеблется в интервале от 1 до 3%. В «молодой» возрастной группе доля таких индивидов находилась в пределах 10–20%. Для получения представления об уровнях достоверности установленных различий в табл. 1 нами приведены 30 наиболее значимых результатов.

Из представленных данных следует, что уровень достоверности различий между этими группами чрезвычайно высок и в ряде случаев достигает величины 0,0004, а показатель отношения шансов принимает двузначные значения, что свидетельствует о высокой специфичности данных генетических признаков. В старшей возрастной группе начинают преобладать комбинированные генотипы, редко встречающиеся среди молодых лиц. Это возрастание носит, вероятно, компенсационный характер, т.к. в данном исследовании сопоставляли равные по численности, но разные по возрасту когорты обследованных лиц.

Немаловажное значение в реализации генетической предрасположенности к развитию заболевания играют половые различия. Известно, что некоторыми заболеваниями, например системной красной волчанкой, болеют преимущественно женщины, тогда как другие болезни, к примеру, анкилозирующий спондилоартрит, развиваются преимущественно у мужчин. Для оценки вклада полового диморфизма в ассоциированность вариантов структуры ЦГС с продолжительностью жизни человека и выработкой персонализированных критериев прогноза состояния здоровья мы провели исследования таких связей отдельно в группах мужчин и женщин. Это, с одной стороны, позволило уточнить полученные нами данные, а, с другой, значительно уменьшило численность анализируемых групп, что предполагает рассмотрение полученных результатов как предварительных.

Результаты, представленные в табл. 2, характеризуют группу здоровых женщин. Здесь необходимо напомнить, что в исследование включены представители европеоидного населения страны, по крайней мере, анамнестически в трех поколениях, что, принимая во внимание полиэтнический характер населения России, необходимо постоянно учитывать при проведении генетических исследований.

При исследовании особенностей распределения вариантов структуры ЦГС в группах молодых (в возрасте до 35 лет, $n$ =56) и пожилых женщин (в возрасте 55 и более лет, $n$ =90) при уровне достоверности $p$ <0,05 и корректном показателе ORs 95% CI нами было установлено 134 достоверно различающихся между группами комплексных генетических показателя.

При повышении уровня достоверности различий до $p$ <0,02 число таких генетических признаков снижалось до 55. Частота встречаемости этих признаков в старшей возрастной группе значительно уменьшалась для 27 показателей и становилась равной нулевым значениям в 12 случаях. Это свидетельствует о том, что ни одна из представительниц этой группы лиц с данной структурой ЦГС не дожила до пожилого возраста, несмотря на то, что доля таких женщин в молодой возрастной группе колеблется от 12 до 18%.

Из этих данных следует, что уровень достоверности различий между этими группами чрезвычайно высок и достигает значений 0,0006, а показатель отношения шансов принимает двузначные значения, что свидетельствует о высокой специфичности данных генетических признаков.

С учетом данных об ассоциированности аллельных вариантов и гомозиготных генотипов генов цитокинов и факторов роста в полиморфных позициях регуляторных областей с уровнем продукции самих регуляторных фактов, подробно проанализированных нами ранее [13–15], представляет интерес, какие именно варианты генов цитокиновых сетей характеризуют женщин Российской Федерации с низкой продолжительностью жизни.

При таком подходе к анализу вариантов ЦГС, которые широко распространены в группе молодых женщин, но редко встречаются или полностью отсутствуют в старшей возрастной группе, выявляется повсеместное присутствие гомозиготного варианта *GG* гена фактора некроза опухоли α (ФНОα) в позициях *TNFA-308* и *TNFA-238*, связанного с низким уровнем продукции этого цитокина с выраженным провоспалительным и проангиогенным эффектом. Иное заключение можно сделать для другого провоспалительного и проангиогенного цитокина — интерлейкина 6 (ИЛ 6), ген которого в полиморфной позиции *IL6-174* в большинстве случаев встречается в гомозиготном варианте *CC* у молодых, но часто полностью отсутствует среди пожилых женщин. Необходимо отметить, что как аллель *C*, так и гомозиготный генотип *CC* ассоциированы с низким уровнем продукции этого цитокина. Практически у всех молодых женщин имеется гомозиготный вариант *CC* противовоспалительного ИЛ 10 в полиморфной позиции *IL10-592*, ассоциированный с высоким уровнем продукции этого же противовоспалительного цитокина. Что касается вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия в позиции *VEGF-2578*, то он обнаруживается в гетерозиготном варианте *AC* более чем в 80% случаев у молодых женщин, но не встречается в старшей возрастной группе. Напротив, в позиции *VEGF+936* этот ген представлен гомозиготным вариантом *CC*, ассоциированным с высоким уровнем продукции этого фактора роста с выраженными проангиогенными свойствами.

В обобщенном виде ЦГС, ассоциированная с низкой продолжительностью жизни женщин, представлена вариантами генов, для которых характерна ассоциированность как с низкой, так и с высокой продукцией цитокинов, активирующих воспаление и ангиогенез, в сочетании с вариантами генов, ассоциированных как с низким, так и с высоким уровнем продукции противовоспалительных цитокинов и ангиогенных факторов роста. Это свидетельствует о том, что в состав ЦГС, варианты полиморфной структуры которых ассоциированы с низкой продолжительностью жизни, входят генотипы регуляторных участков генов, связанные с разнонаправленным воздействием на уровень продукции этих регуляторных факторов.

Менее значимые результаты получены в группе мужчин, что, очевидно, связано с ее относительно небольшой численностью ($n$ =61, из них молодых — 44, пожилых — 17). Для этой группы также установлены сходные, хотя и несколько отличные от общей группы и группы женщин результаты.

При сопоставлении результатов исследования распределения вариантов структуры ЦГС в группах молодых и пожилых мужчин при заданном фильтре уровня значимости различий между группами по применяемому двустороннему критерию точного метода Фишера менее 0,05 и корректном показателе OR's 95% CI выявлено лишь 3 достоверно сниженных в старшей возрастной группе исследуемых генетических показателя. Наиболее значимые

**Таблица 1.** Варианты структуры цитокиновых генных сетей, частота распространения которых (в %) достоверно снижается в старшей возрастной группе европеоидного населения Российской Федерации

| Комбинации полиморфизмов генов цитокинов | Генотипы | Молодые (*n*=100) | Пожилые (*n*=107) | OR | OR's 95%CI | *P* ($tmF_2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CC-CA-CC | 13,89 | 0,00 | 27,38 | 1,57–476,34 | 0,0004 |
| *IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-CC-CA-CC | 13,70 | 0,00 | 27,28 | 1,57–474,46 | 0,0004 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-GG-CC-CC-CA-CC | 12,50 | 0,00 | 24,39 | 1,39–426,98 | 0,0009 |
| *TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CC-CA-CC | 12,33 | 0,00 | 24,30 | 1,39–425,40 | 0,0009 |
| *TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578* | GG-GC-AG-CA | 17,07 | 0,00 | 20,11 | 1,17–345,37 | 0,0020 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578* | GG-GG-GC-AG-CA | 17,28 | 0,00 | 19,98 | 1,16–343,26 | 0,0020 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-GG-CC-CA-CC | 12,50 | 1,23 | 11,43 | 1,41–92,61 | 0,0065 |
| *TNF-308:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CA-CC | 12,33 | 1,22 | 11,39 | 1,41–92,26 | 0,0065 |
| *TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-TT-CT-CA-CC | 12,16 | 1,22 | 11,22 | 1,38–90,82 | 0,0068 |
| *TNF-863:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936* | CC-TT-CT-CA-CC | 12,00 | 1,20 | 11,18 | 1,38–90,52 | 0,0069 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-936* | CA-GG-GG-GC-CC | 10,96 | 1,20 | 10,09 | 1,23–82,76 | 0,0129 |
| *TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF-936* | CA-GG-GC-CC | 10,81 | 1,19 | 10,06 | 1,23–82,48 | 0,0130 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-936* | CC-GG-GG-CC-CC-CC | 10,96 | 1,22 | 9,97 | 1,22–81,77 | 0,0133 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-GG-TT-CT-CA-CC | 10,81 | 1,22 | 9,82 | 1,20–80,51 | 0,0138 |
| *TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-TT-CT-CA-CC | 10,67 | 1,20 | 9,79 | 1,19–80,26 | 0,0138 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578* | CC-GG-GG-CT-CA-CA | 8,89 | 1,01 | 9,56 | 1,17–78,04 | 0,0145 |
| *TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592* | GG-CC-CC-CC | 8,79 | 1,01 | 9,45 | 1,16–77,09 | 0,0149 |
| *TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592* | GG-GG-CC-CC-CC | 8,79 | 1,01 | 9,45 | 1,16–77,09 | 0,0149 |
| *TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-AG-CA-CC | 17,39 | 2,27 | 9,05 | 1,13–72,32 | 0,0150 |
| *TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CA-CC | 13,89 | 2,47 | 6,37 | 1,35–30,14 | 0,0133 |
| *IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | CC-CA-CC | 13,70 | 2,44 | 6,35 | 1,34–30,02 | 0,0134 |
| *TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936* | GG-AG-CA-CC | 23,19 | 4,55 | 6,34 | 1,38–29,12 | 0,0083 |
| *TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578* | CC-GG-TT-CT-CA | 11,11 | 2,02 | 6,06 | 1,29–28,47 | 0,0146 |
| *TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578* | CC-GG-CT-CA-CA | 11,11 | 2,02 | 6,06 | 1,29–28,47 | 0,0146 |
| *TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936* | GG-GG-AG-CA-CC | 22,06 | 4,65 | 5,80 | 1,26–26,81 | 0,0145 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578* | GG-GG-CC-CC-CA | 13,64 | 3,13 | 4,89 | 1,33–17,98 | 0,0133 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592* | CC-GG-GG-CC-CC | 13,48 | 3,09 | 4,88 | 1,33–17,93 | 0,0134 |
| *TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-TT-CA-CC | 18,92 | 4,88 | 4,55 | 1,42–14,53 | 0,0104 |

*Примечание (здесь и в табл. 2).* OR — отношение шансов; ORs 95% CI — 95% доверительный интервал для OR; P ($tmF_2$) — значения разности частоты встречаемости комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера.

**Таблица 2.** Варианты структуры цитокиновых генных сетей, частота распространения которых (в %) достоверно снижается в старшей возрастной группе русских женщин

| Комбинации полиморфизмов генов цитокинов | Генотипы | Молодые (*n*=56) | Пожилые (*n*=90) | OR | OR's 95%CI | *P* ($tmF_2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CC-CA-CC | 18,42 | 0,00 | 31,19 | 1,73–563,55 | 0,0006 |
| *IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-CC-CA-CC | 17,95 | 0,00 | 30,69 | 1,70–554,10 | 0,0007 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-GG-CC-CA-CC | 15,79 | 0,00 | 26,20 | 1,43–479,54 | 0,0019 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-GG-CC-CC-CA-CC | 15,79 | 0,00 | 26,20 | 1,43–479,54 | 0,0019 |
| *TNF-308:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CA-CC | 15,38 | 0,00 | 25,81 | 1,41–471,97 | 0,0020 |
| *TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CC-CA-CC | 15,38 | 0,00 | 25,81 | 1,41–471,97 | 0,0020 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-GG-CC-CA-CC | 13,16 | 0,00 | 21,51 | 1,15–400,73 | 0,0057 |
| *TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-CC-CC-CA-CC | 13,16 | 0,00 | 21,51 | 1,15–400,73 | 0,0057 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-GG-CC-CC-CA-CC | 13,16 | 0,00 | 21,51 | 1,15–400,73 | 0,0057 |
| *TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-CC-CA-CC | 12,82 | 0,00 | 21,20 | 1,14–394,77 | 0,0060 |
| *TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-CC-CC-CA-CC | 12,82 | 0,00 | 21,20 | 1,14–394,77 | 0,0060 |
| *TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-CC-CC-CA-CC | 12,82 | 0,00 | 21,20 | 1,14–394,77 | 0,0060 |
| *TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | GG-CC-CA-CC | 18,42 | 1,54 | 14,45 | 1,70–122,68 | 0,0037 |
| *IL6-174:VEGF2578:VEGF-936* | CC-CA-CC | 17,95 | 1,52 | 14,22 | 1,68–120,57 | 0,0039 |
| *TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936* | CC-GG-TT-CA-CC | 20,00 | 4,55 | 5,25 | 1,30–21,15 | 0,0188 |
| *TNF-863:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936* | CC-TT-CA-CC | 19,51 | 4,48 | 5,17 | 1,29–20,80 | 0,0195 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578* | CC-GG-GG-CC-CA | 16,67 | 3,75 | 5,13 | 1,29–20,42 | 0,0194 |
| *TNF-308:IL10-1082:VEGF2578* | GG-AG-CA | 34,09 | 9,38 | 5,00 | 1,31–19,14 | 0,0145 |
| *TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578* | GG-GG-AG-CA | 34,88 | 9,68 | 5,00 | 1,30–19,21 | 0,0145 |
| *TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578* | GG-GG-CC-CA | 18,75 | 5,00 | 4,38 | 1,27–15,14 | 0,0169 |
| *TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936* | GG-TT-CA-CC | 25,00 | 7,58 | 4,07 | 1,28–12,96 | 0,0199 |
| *TNF-238:VEGF2578* | GG-CA | 72,00 | 45,78 | 3,05 | 1,43–6,47 | 0,0039 |
| *TNF-308:TNF-238:VEGF2578* | GG-GG-CA | 64,00 | 37,35 | 2,98 | 1,44–6,18 | 0,0040 |
| *TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF2578* | CC-GG-GG-CA | 48,00 | 25,30 | 2,73 | 1,30–5,73 | 0,0087 |
| *VEGF2578* | CA | 72,55 | 49,41 | 2,71 | 1,28–5,71 | 0,0116 |
| *TNF-308:VEGF2578* | GG-CA | 64,71 | 41,18 | 2,62 | 1,28–5,37 | 0,0128 |
| *TNF-863:TNF-238:VEGF2578* | CC-GG-CA | 54,00 | 32,53 | 2,43 | 1,18–5,01 | 0,0181 |

различия установлены для варианта комплекса генотипов *TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936,* в котором все они представлены гомозиготными вариантами *GG-GG-CC-CC*. Частота встречаемости этого варианта ЦГС среди молодых мужчин составляет 48,1%, тогда как в группе пожилых этот генетический признак полностью отсутствует (OR =23,34; 95% CI =1,29–421,17; $p$ =0,0019). Другие комбинированные генетические признаки, частота которых достоверно снижена в старшей возрастной группе мужчин, представлены вариантом ЦГС *TNF-863:TNF-238:IL1B-31* в комбинации гомозиготных генотипов *CC-GG-TT*, частота которых снижается с возрастом с 37,5 до 5,88% (OR =9,60; 95% CI =1,15–79,92; $p$ =0,0222) и вариантом ЦГС *TNF-238:IL10-592:VEGF+936* в комбинации гомозиготных генотипов *GG-CC-CC*, частота которых снижается с возрастом с 47,1 до 12,5% (OR =6,22; 95% CI =1,22–31,68; $p$ =0,0263). Что касается анализа самой структуры вариантов ЦГС, которые широко распространены в группе молодых мужчин, но редко выявляются в старшей возрастной группе, то для них характерно присутствие гомозиготного варианта *GG* гена ФНО α в позициях *TNFA-308* и *TNFA-238*, связанного с низким уровнем продукции этого цитокина с выраженным провоспалительным эффектом. У молодых мужчин обнаружен гомозиготный вариант *TT* гена другого провоспалительного и проангиогенного цитокина — ИЛ 1 в позиции *IL1B-31*, что характерно для лиц с высоким уровнем продукции этого регуляторного фактора. У молодых мужчин также встречается гомозиготный вариант *CC* противовоспалительного ИЛ 10 в позиции *IL10-592*. Что касается вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия в позиции *VEGF+936*, то он присутствует в гомозиготном варианте *CC* у молодых мужчин и редко встречается в старшей возрастной группе. В позиции *VEGF+936* вариант *CC* ассоциирован с высоким уровнем продукции этого фактора роста с выраженными проангиогенными свойствами. В обобщенном виде ЦГС, ассоциированная с низкой продолжительностью жизни мужчин, представлена вариантами генов, для которых характерны низкая продукция ФНО α в сочетании с вариантами генов фактора роста сосудистого эндотелия и ИЛ 1β, ассоциированных с высоким уровнем их продукции.



***Обсуждение***

Ассоциированность продолжительности жизни с отдельными генами неоднократно была доказана при анализе различных генетических систем. Так, в работах Н.В. Рощиной была вскрыта доказательная зависимость срока жизни *Drosophila melanogaster* с вариантами 7 генов, среди которых важную роль играли гены *shuttle craft escargot* и *crooked legs* [16]. При сотрудничестве исследователи 11 европейских стран в рамках международного проекта Genetics of Healthy Aging (GEHA) при исследовании более 2000 неродственных европеоидов была доказана достоверная связь продолжительности жизни с генами *rs4420638* при уровне достоверности различий p <0,0000009 [17]. Были предприняты попытки и оценить значимость в процессах долголетия человека генов цитокинов (IL1, IL6, IL10, TNFA, TGFB и др.), которые не дали однозначных результатов, на наш взгляд, ввиду того, что при анализе были использованы расчеты ассоциированности отдельных аллелей генов цитокинов, а не варианты структуры ЦГС, как в нашем исследовании [18].

В ходе выполнения данной работы нами установлена высокодостоверная зависимость продолжительности жизни человека от структуры цитокиновой генетической сети, конституционально-присущей индивиду с момента его рождения. Эта зависимость отчетливо выражается в том факте, что в старшей возрастной группе ($n$ =107) установлено полное отсутствие встречаемости некоторых вариантов комбинированных генетических признаков. Даже если при значительном увеличении численности обследованных групп такие признаки будут выявляться, необходимо признать, что эти случаи будут достаточно редкими и не смогут повлиять на установленные закономерности избирательного характера смертности населения в зависимости от вариантов ЦГС.

С другой стороны, нами обнаружены существенные половые различия в характере такой ассоциированности вариантов структуры ЦГС с продолжительностью жизни для мужчин и женщин. Эти различия заключаются в том, что для мужчин низкая продолжительность жизни связана с наличием аллельных вариантов генов цитокинов, ассоциированных в основном с низким уровнем продукции факторов некроза опухоли, активирующих процессы воспаления, ангиогенеза и ремоделирования соединительной ткани. Наряду с этим среди выбывающих с возрастом вариантов ЦГС присутствуют генотипы, ассоциированные с высоким уровнем продукции факторов роста сосудистого эндотелия, обладающих высокими ангиогенными свойствами. У женщин низкая продолжительность жизни связана с наличием аллельных вариантов генов цитокинов, ассоциированных с дисбалансом регуляторной активности факторов, разнонаправленно влияющих на уровни продукции цитокинов, факторов роста, участвующих в течение основных физиологических процессов.

Необходимо добавить, что половые различия в характере взаимосвязи вариантов структуры генных сетей с продолжительностью жизни носят не только функциональный характер. При сопоставлении результатов видно, что ни одна из комбинаций генотипов, достоверно ассоциированных с этим интегральным показателем жизнедеятельности у мужчин, не обнаружена в группе женщин. Так, участок полиморфизма гена *TNFA-863 CC*, встречающийся в составе большинства комбинированных признаков в группе женщин, редко входит в структуру ЦГС, характерной для мужчин. Аналогичная закономерность установлена и для полиморфизма других генов цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что при рождении человека именно с такими комбинациями вариантов полиморфных регуляторных участков ЦГС возникает ситуация, при которой данный индивид имеет очень низкие шансы дожить до пожилого возраста. Это может служить основанием для отнесения такого индивида к группе повышенного риска развития несовместимых с жизнью заболеваний и назначения ранних диагностических процедур для проведения персонализированных профилактических мероприятий с целью снижения негативного воздействия факторов внешней среды, провоцирующих развитие генетической предрасположенности в реально возникающее заболевание.

Представляется важным использовать данные о структуре ЦГС человека для реализации задач персонифицированной, профилактической и предсказательной медицины в ходе реализации направлений, заявленных в Стратегии развитии медицинской науки в России до 2025 г.

**Заключение**

Таким образом, можно сделать вывод, что на данном этапе развития генетики доказан сам факт того, что продолжительность жизни человека достоверно ассо-

циирована с его индивидуальным генотипом. Однако вопрос о том, насколько готовы медицинские генетики перейти от выводов, сделанных при популяционных исследованиях, к реальному индивидуальному прогнозу продолжительности жизни, остается открытым. Нами предполагается, что наиболее перспективным является комплексный анализ сочетаний целого ряда генотипов таких ключевых регуляторов основных жизненных функций человека, как цитокины, ростовые факторы, матричные металлопротеазы и т.п., потому что именно эти гены путем активации своих регуляторных участков ответственны за активность комплекса биологических регуляторов, которые определяют эффективную/неэффективную функцию жизнедеятельности организма человека (воспаление, ангиогенез, склерогенез, остеогенез, состояние соединительной, нервной ткани). Мы условно называем их вариантами структуры ЦГС, прекрасно понимая относительную условность этого термина, и стремимся к расширению числа включаемых в него генотипов. Однако, уже на данном этапе достаточно резкое снижение частоты встречаемости этого признака в старших возрастных группах позволяет рассчитывать на принципиальную возможность использования данного подхода к формированию групп повышенного риска развития нарушения нормальной продолжительности жизни и своевременного принятия ранних диагностических и прогностических мероприятий в случаях неблагоприятного прогноза.

**REFERENCES**


1. *Strategiya razvitiya meditsinskoi nauki v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda*. [The Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the Period up to 2025]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2012. 17 p.
2. Konenkov V.I., Korolev M.A., Shevchenko A.V., Lapsina S.A., Koroleva E.A., Zonova E.V., Prokof'ev V.F. *Terapevticheskii Arkhiv – Therapeutic Archive*. 2012; 10(84): 14–22.
3. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Maksimov V.N. *Kardiologiya – Cardiology*. 2012; 7: 22–29.
4. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Golovanova O.V. *Meditsinskaya immunologiya – Medical immunology*. 2011; 4–5(13): 539–540.
5. Konenkov V.I. *Allergologija - Allergology*. 2011; 2(12): 191–194.
6. Konenkov V.I., Golovanova O.V., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Zonova E.V., Korolev M.A., Leonova Yu.B., Khalaidzhi N.A., Lapsina S.A. *Vestnik RAMN – Annals of the RAMS*. 2010; 9: 9–14.
7. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Golovanova O.V., Blagodatskikh A.E., Stakheeva M.N. *Meditsinskaya immunologiya – Medical immunology*. 2012; 1–2(14): 87–94.
8. Kolchanov N.A. *Molekulyarnaya biologiya – Molecular biology*. 2004; 4(38): 738–739.
9. Konenkov V.I., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V. *Immunologiya – Immunology*. 2011; 2: 60–65.
10. Weir B. *Analiz geneticheskikh dannykh. Diskretnyye geneticheskiye priznaki*. [Genetic Data Analysis: Methods for Discrete Population Genetic Data. Transl. from English.]. Moscow, Mir, 1995. 400 p.
11. Pevnitskii L.A. *Vestnik AMN SSSR – Annals of AMS of the USSR*. 1998; 7: 48–51.
12. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Medical and Biological Statistics. Transl. from English]. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.
13. Konenkov V.I., Shkurat G.A., Kolesnikov A.P. *Uspekhi sovremennoy biologii – Advances in Current Biology*. 2012; 2(132): 155–166.
14. Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences*. 2012; 3(43): 48–61.
15. Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences*. 2010; 2(41): 69–89.
16. Roshchina N.V., Pasyukova E.G. *Drosophila melanogaster. Genetika – Genetics*. 2007; 43: 356–362.
17. Beekman M., Blanche H., Perola M., Hervonen A., Bezrukov V., Sikora E. et al. GENA consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study. *Aging Cell*. 2013; 12 (2): 184–93.
18. Capri M., Salvioli S., Sevini F., Valensin S., Celani L., Monti D., Pawelec G., De Benedictis G., Gonos E.S., Franceschini C. Understanding and Modulating Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 5 (1067): 252–263.





**FOR CORRESPONDANCE**

***Konenkov Vladimir Iosifovich***, PhD, professor, member of RAMS, Head of the Clinical Immunogenetics Laboratory, director of the Scientific Research Institute of clinical and experimental lymphology under the Siberian Branch of RAMS.
**Address:** 2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, **tel.:** (383) 227-01-94, **e-mail:** konenkov@soramn.ru

***Prokof'ev Viktor Fedorovich***, MD, leading research scientist of the Clinical Immunogenetics Laboratory of the Scientific Research Institute of clinical and experimental lymphology under the Siberian Branch of RAMS.
**Address:** 2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, **tel.:** (383) 227-01-94, **e-mail:** vprok@ngs.ru

***Shevchenko Alla Vladimirovna***, MD, senior research scientist of the Clinical Immunogenetics Laboratory of the Scientific Research Institute of clinical and experimental lymphology under the Siberian Branch of RAMS.
**Address:** 2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, **tel.:** (383) 227-01-94, **e-mail:** shalla64@mail.ru

***Chernyavskii Aleksandr Mikhailovich***, PhD, professor, Head of the Center of Aortic Surgery, coronary and peripheral arteries of the Federal State Budgetary Institution E. N. Meshalkin Scientific Research Institute of circulation pathology of The Ministry of Health of the Russian Federation.
**Address:** 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, **tel.:** (383) 332-47-58, **e-mail:** tsvelo@mail.ru

***Karas'kov Aleksandr Mikhailovich***, PhD, professor, member of RAMS, director of the Federal State Budgetary Institution E. N. Meshalkin Scientific Research Institute of circulation pathology of The Ministry of Health of the Russian Federation.
**Address:** 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, **tel.:** (383) 332-47-58, **e-mail:** tsvelo@mail.ru