

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_2_1

УДК 616.34-002.191-002.44

**¹Жилин И.В., ²Чашкова Е.Ю., ³Жилина А.А., ³Горбунов В.В.
ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ПРО- И
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ
ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7;

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»;
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1;

³ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;
672000, г. Чита, Горького, 39А

Цель исследования: изучить распределение полиморфных вариантов генов TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532) у пациентов с тяжелым течением язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. В исследование включено 70 человек с ЯК, проживающих на территории Иркутской области, республики Бурятия и Забайкальского края. Пациенты распределены в две группы: генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ; n = 22) и базисного лечения (n = 48). Контроль составили 115 здоровых добровольцев. Исследование генотипов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Для статистической обработки использовали критерий χ^2 , отношение шансов (ОШ), бинарный логистический регрессионный анализ с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ) при помощи программы «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

Результаты. У гомозигот ITGA4(rs1449263)GG шансы развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других полиморфных вариантов (ОШ = 2,580; 95% ДИ: 1,129-5,898; $\chi^2 = 5,266$; p = 0,022). Пациенты с внекишечными проявлениям (ВКП) в 3 раза чаще получали ГИБТ (ОШ = 3,000; 95% ДИ: 0,982-9,167; $\chi^2 = 3,878$; p = 0,049). Носители IL10(1800896)AA преобладали в группе пациентов базисной терапии (ОШ = 0,282; 95% ДИ: 0,089-0,890; $\chi^2 = 5,473$; p = 0,020). У лиц с гомозиготным вариантом ITGA4(rs1143674)CC в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077-11,603; $\chi^2 = 4,576$; p = 0,033). Результаты бинарной логистической регрессии продемонстрировали, что гомозиготный генотип ITGA4(rs1143674)CC и ВКП являлись предикторами неблагоприятного прогноза ЯК, сопровождающегося назначением ГИБТ.

Заключение. Связи возраста дебюта заболевания, курения, полиморфных вариантов TNF α (rs1800629), IL10(1800871), ITGB7(rs11574532) с развитием и клиническими проявлениями ЯК не выявлено. У гомозигот ITGA4(rs1449263)GG заболевание развивалось в 2,5 раза чаще, чем у носителей других генотипов. Лица с полиморфным вариантом IL10(1800896)AA преобладали в группе пациентов базисной терапии. Помимо ранее известных ВКП, генотип ITGA4(rs1143674)CC может выступать как фактор риска развития тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Ключевые слова: язвенный колит, интегрин, фактор риска, осложненное течение, TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532).

¹Zhilin I.V. , ² Chashkova E.Yu. , ³ Zhilina A. A. , ³Gorbunov V.V.

THE SIGNIFICANCE OF GENE POLYMORPHISM OF SOME PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH SEVERE ULCERATIVE COLITIS

¹ Regional Clinical Hospital, 7 Kokhansky Str., Chita, Russia, 672038;² Irkutsk Research Center for Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolyutsii Str., Irkutsk, Russia, 664003;³ Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

The objective of the study was to study the polymorphism of TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896) ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532) genes in patients with severe ulcerative colitis (UC)

Materials and methods. The study included 70 people with UC who lived in the Irkutsk region, the Republic of Buryatia and the Zabaikalsky krai. Patients were divided into two groups: patients receiving genetically engineered biological therapy (GIBT; n = 22) and patients receiving basic therapy (n=48). The control consisted of 115 healthy volunteers. The genotypes were studied by real-time PCR. For statistical processing, we used the criterion χ^2 , the odds ratio (OR), binary logistic regression analysis with the calculation of 95% confidence interval (CI) using the program "IBM SPSS Statistics Version 25.0".

Results. Homozygotes of ITGA4(rs1449263)GG had 2.5 times higher chances of developing the disease than carriers of other polymorphic variants (OR = 2,580; 95% CI: 1,129-5,898; $\chi^2 = 5,266$; p = 0,022). Patients with extracellular manifestations (ECM) were 3 times more likely to receive GIBT (OR = 3,000; 95% CI: 0,982-9,167; $\chi^2 = 3,878$; p = 0,049). IL10 media(1800896)AA prevailed in the group of patients receiving basic therapy (OR = 0,282; 95% CI: 0,089-0,890; $\chi^2 = 5,473$; p = 0,020). Subjects with the homozygous variant of ITGA4(rs1143674)CC were 3.5 times more likely to have indications for the administration of GIBT (OR = 3,536; 95% CI: 1,077-11,603; $\chi^2 = 4,576$; p = 0,033). The results of binary logistic regression demonstrated that the homozygous genotype of ITGA4(rs1143674)CC and extraintestinal manifestations of the disease were predictors for an unfavorable prognosis of UC accompanied by the GIBT administration.

Conclusion. The association of the debut of the disease, smoking, polymorphic variants TNF α (rs1800629), IL10(1800871), ITGB7(rs11574532) with the UC development and clinical manifestations was not revealed. The disease developed 2,5 times faster in homozygote ITGA4(rs1449263)GG than in other genotype carriers. Subjects with polymorphic variant IL10(1800896)AA prevailed in the group of patients with basic therapy. In addition to the previously known extraintestinal manifestations of the disease, the ITGA4 genotype (rs1143674) CC can act as a risk factor for the development of severe UC, requiring the GIBT administration.

Keywords: ulcerative colitis, integrin, risk factor, complicated course, TNF α (rs1800629), IL10(1800871, 1800896), ITGA4(rs1143674, rs1449263), ITGB7(rs11574532)

Язвенный колит (ЯК) является аутоиммунным заболеванием толстой кишки [1]. Высокий уровень инвалидизации пациентов трудоспособного возраста усугубляет растущую социальную значимость этого заболевания [1]. По данным результатов национального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Российской Федерации, доля среднетяжелого и тяжелого течения ЯК достигает более 48% и 14%, соответственно [1]. Количество пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), за последние 8 лет увеличилось в 4 раза и составляет около 20% [2].

Своевременное назначение ГИБТ предотвращает развитие осложнений заболевания и позволяет достичь стойкого купирования воспалительного процесса [1–3]. В клинической практике большое внимание уделяется выявлению факторов риска неблагоприятного течения ЯК, что позволяет выделить группу лиц с потребностью раннего назначения препаратов ГИБТ [3]. Проблема своевременного назначения ГИБТ в дебюте ЯК до развития осложнений заболевания и побочных эффектов от глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов остается нерешенной и требует дальнейшего изучения.

Известно, что генетика играет важную роль в развитии ЯК [4]. В настоящее время сохраняется популярность исследований, посвященных изучению полиморфизмов (*single nucleotide polymorphism* (SNP)) генов с целью поиска факторов риска тяжелого течения ЯК [1, 4].

В нашей работе мы рассматривали полиморфизмы генов интерлейкина 10 (IL10), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ITGA4, ITGB7) как предикторы развития

заболевания, а также тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Цель исследования: изучить распределение полиморфных вариантов генов *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871, 1800896)* *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* у пациентов с тяжелым течением язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 70 генетически однородных пациентов, страдающих ЯК, и 115 здоровых добровольцев, в период с 01.01.2017 г. по 31.12.2020 г., в возрасте от 18 до 75 лет. Участники исследования получали лечение в центре ВЗК ГБУЗ «Иркутской Ордена "Знак Почета" областной клинической больницы» (г. Иркутск) и в отделении колопроктологии ГУЗ «Краевой клинической больницы» (г. Чита). Согласно дизайну исследования, сформирована группа базисной терапии, в которой проводилось лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты, иммуносупрессантами ($n = 48$; медиана (Me) возраста – 37,5 (30; 52) лет). Лица с тяжелым течением ЯК, получающие ГИБТ, выделены в соответствующую одноименную группу ($n = 22$; Me возраста 37 (31; 50) лет). Контроль составили 115 здоровых добровольцев (Me возраста 42 (35; 54) лет), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерием включения в исследование считали установленный диагноз ЯК и принадлежность к европеоидам. Критериями исключения из исследования являлись: иная этническая принадлежность, онкологические заболевания, болезни крови, эндокринная патология в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, беременность и лактация, детский возраст, другая патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе болезнь Крона, недифференцированный колит. В работу не включались лица, которые не подписали добровольное информированное согласие. Здоровые добровольцы прошли обследование в виде видеоилеоколоноскопии и эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ для исключения соответствующей патологии. Все участники исследования заполняли генеалогическое древо до третьего поколения для контроля генетической гомогенности групп. Установление диагноза, назначение терапии ЯК проводились согласно клиническим рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита (2017 г.) [1].

Молекулярно-генетический анализ проводили с использованием ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови. Исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО ДНК-технология, Москва), применяли стандартные наборы праймеров *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871, 1800896)* *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* научно-производственной фирмы «Синтол» (Москва), согласно инструкции производителя. По техническим причинам количество исследований генетического полиморфизма в группах различалось. Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (№ 216 от 13.09.93 г.).

Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [5]. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности отвергалась, в связи с чем результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25%;75%)). Для сравнения значений численных характеристик групп использовали критерий Манна-Уитни. Возраст появления первых симптомов заболевания расценивали как дебют ЯК. Числовые значения возраста дебюта заболевания переведены в номинальные с помощью кластерного анализа методом К-средних, а затем разделены на два периода (до и после 40 лет), что соответствует Монреальской классификации возраста дебюта ЯК [6, 7]. Значимость различий распределения генотипов оценивали с использованием критерия хи квадрат Пирсона (χ^2), отношения шансов (ОШ) с учетом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех случаях. Связь с независимыми переменными (факторами риска) исследовали при помощи бинарной логистической регрессии. Статистическую обработку данных, осуществляли с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Cation, license No. Z125-3301-14, США).

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета Иркутского научного центра хирургии и травматологии, спланировано и проведено согласно Хельсинкской декларации 1975 года.

Результаты. Распределение частот полиморфизма изучаемых генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Изучение особенностей состава групп с учетом гендерной принадлежности, приверженности к курению, у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев не демонстрировало статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Различия частот встречаемости *SNP TNF α (rs1800629)*, *IL10 (rs1800896, rs1800871)*, среди здоровых добровольцев и пациентов не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Обнаружено, что у гомозигот *ITGA4(rs1449263)GG* шансы развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других полиморфных вариантов (ОШ = 2,580; 95% ДИ: 1,129–5,898; $\chi^2 = 5,266$; $p = 0,022$).

Выявлено, что у пациентов с внекишечными проявлениями в 3 раза чаще развивались показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,000; 95% ДИ: 0,982–9,167; $\chi^2 = 3,878$; $p = 0,049$). Возраст дебюта заболевания не влиял на частоту назначения ГИБТ ($p > 0,05$).

Полиморфные варианты *SNP TNF α (rs1800629)* и *IL10(1800871)* с одинаковой частотой встречались среди пациентов, получающих базисную терапию, и среди лиц, получающих ГИБТ (табл. 1). Гомозиготы *IL10(1800896)AA* преобладали в группе пациентов базисной терапии (ОШ = 0,282; 95% ДИ: 0,089–0,890; $\chi^2 = 5,473$; $p = 0,020$).

Таблица 1.

Распределение генотипов *TNF α (rs1800629)*, *IL10 (rs1800871)*, *IL10 (rs1800896)* среди групп пациентов стандартной и генно-инженерной биологической терапии

Генотип	Группы		χ^2 , df, p
	Стандартная терапия (n=47)	ГИБТ (n=22)	
<i>TNFα(rs1800629)</i>			$\chi^2=2,590$ df=2 p=0,274
<i>GG</i>	87% (41)	72% (16)	
<i>GA</i>	9% (4)	14% (3)	
<i>AA</i>	4% (2)	14% (3)	
<i>IL10(1800871)</i>			$\chi^2=1,416$ df=1 p=0,234
<i>CC</i>	68% (32)	82% (18)	
<i>CT</i>	32% (15)	18% (4)	
<i>IL10(1800896)</i>			$\chi^2=5,130$ df=2 p=0,077
<i>GG</i>	17% (8)	32% (7)	
<i>GA</i>	32% (15)	46% (10)	
<i>AA</i>	51% (24)	22% (5)	

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – количество наблюдений; χ^2 – критерий хи квадрат; df – степень свободы; p – уровень значимости

Статистически значимых различий частот встречаемости *SNP ITGA4(rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* в группе базисной терапии и среди ГИБТ не выявлено ($p > 0,05$). У гомозигот *ITGA4(rs1143674)CC* в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077–11,603; $\chi^2 = 4,576$; 0,033)

Распределение генотипов *ITGA4(rs1143674)*, *ITGA4(rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)* среди групп пациентов стандартной и генно-инженерной биологической терапии

Генотип	Группы		χ^2 , df, p
	Базисная терапия	ГИБТ	
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	(n=45)	(n=16)	
ТТ	22% (10)	6% (1)	$\chi^2=5,130$ df=2 p=0,077
ТС	51% (23)	38% (6)	
СС	27% (12)	56% (9)	
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	(n=47)	(n=22)	
АА	28% (13)	32% (7)	$\chi^2= 2,674$ df=2 p=0,263
АG	40% (19)	55% (12)	
GG	32% (15)	14% (3)	
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	(n=47)	(n=22)	
СС	81% (38)	82% (18)	$\chi^2=0,009$ df=2
СТ	19% (9)	18% (4)	p=0,924

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; n – количество наблюдений; χ^2 – критерий хи квадрат; df – степень свободы; p – уровень значимости.

В результате проведенного бинарного логистического регрессионного анализа оказалось, что *SNP IL10(1800896)AA* выступил маркером благоприятного течения ЯК (табл. 3). А гомозиготный генотип *ITGA4(rs1143674)CC* и внекишечные проявления (ВКП) являлись предикторами неблагоприятного прогноза ЯК, сопровождающегося назначением генно-инженерной биологической терапии (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа

	B	Ср. кв. ош.	Вальд	ст. св.	Значимость	Exp (B)
Протяженность поражения	1,385	0,739	3,515	1	0,061	3,993
Наличие ВКП	2,249	0,914	6,054	1	0,014	9,475
Курение	0,776	0,682	1,294	1	0,255	0,46
TNF α (rs18006290)	0,967	0,606	2,548	1	0,11	2,631
IL10C819Trs1800871	-0,735	0,854	0,74	1	0,39	0,48
IL10(rs1800896)AA	-1,214	0,611	3,954	1	0,047	0,297
ITGA4(rs1143674)CC	1,541	0,765	4,057	1	0,044	4,67
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	0,018	0,617	0,001	1	0,977	1,018
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	1,521	1,089	1,95	1	0,163	4,579
Константа	-4,719	2,02	5,459	1	0,019	0,009

Примечание: ВКП – внекишечные проявления; B – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии; Ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка; Вальд – значения критерия Вальда; Exp (B) критерий значимости коэффициента B; p – уровень значимости; 95% ДИ для Exp (B) – 95% доверительный интервал.

Обсуждение. По мере растущей индустриализации ЯК представляет собой увеличивающуюся глобальную проблему, которая вызывает научный интерес авторов во всем мире. По данным многочисленных эпидемиологических исследований по изучению ЯК, связи гендерных характеристик с тяжестью течения заболевания не выявлено [1, 8]. В нашем исследовании также не обнаружено

особенностей заболевания между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$).

Существует мнение, что курение является важной клинической характеристикой, оказывающей защитное воздействие в механизмах иммунного воспаления при ЯК [9]. У бывших курильщиков риск возникновения ЯК увеличивается [10]. Г.Р. Бикбаева с соавт. (2023 г.) изучали ассоциативные взаимосвязи курения с особенностями течения ЯК у взрослого населения региона Западной Сибири. В исследование включено 157 пациентов с ЯК и 56 здоровых респондентов. Авторы пришли к выводу, что курение выступает в роли триггерного фактора, способствующего развитию ЯК, вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет. У курящих пациентов и прекративших курить значимо чаще в патологический процесс вовлекалась вся толстая кишка [10]. Сопоставимые результаты о негативном влиянии курения на аутоиммунную агрессию при ЯК получили И.А. Койнова с соавт. (2020 г.) у пациентов, проживающих в г. Томске [11]. Изучение влияния курения на развитие и тяжесть течения ЯК входило в дизайн нашей работы, однако упомянутые ассоциации не подтвердились ($p > 0,05$).

Внекишечные проявления (ВКП) ЯК характеризуют масштаб и интенсивность аутоиммунных процессов в организме и часто сопровождают тяжелое течение заболевания [1]. Распространенность ВКП среди пациентов достигает 35% [1]. В некоторых случаях ВКП выступают на первый план клинической картины, осложняя дифференциальную диагностику заболевания [1, 12]. В исследуемой когорте пациентов, получающих ГИБТ, достоверно чаще выявляли ВКП ($p < 0,05$), о чем сообщают многие авторы [1].

Известно, что ранний возраст дебюта заболевания является фактором риска неблагоприятного, агрессивного течения ЯК [1]. В нашем исследовании разницы частот распределения пациентов с поправкой на возраст не имели статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Вероятно, полученные результаты связаны с ограниченным размером выборки.

Важная роль $TNF\alpha$ в патогенезе ЯК доказана многочисленными исследованиями и практическим успешным многолетним применением антител к этому провоспалительному цитокину [1, 12]. Изучение у пациентов с ЯК $SNP TNF\alpha$ входит в дизайн многочисленных исследований по всему миру с целью выявления предиктора неблагоприятного течения заболевания [13]. Результаты этих публикаций носят достаточно противоречивый характер [14, 15]. Возможно, неоднозначность полученных сведений связана с неоднородностью исследуемых групп. В недавней публикации В.В. Рыбачкова с соавт. (2022 г.) мутации ряда генов, в том числе $TNF\alpha$, рассматривались как потенциальные факторы риска колпроктэктомии [16], однако связи гена $TNF\alpha$ с риском оперативного лечения не выявлено. В ранее проведенном исследовании Ю.И. Третьяковой с соавт. (2019 г.) в пермской популяции пациентов выявлена связь $SNP TNF\alpha(rs18006290)G/A$ с неблагоприятным течением ЯК [17]. Согласно нашим данным, статистически значимых особенностей распределения генотипов $TNF\alpha(rs18006290)$ с развитием и клиническими особенностями ЯК не выявлено ($p > 0,05$).

Интерлейкин 10 является мощным противовоспалительным цитокином, концентрация которого снижается в процессе цитокинового шторма при язвенном колите [18]. Роль гена $IL10$ в патогенезе ЯК изучалась в многочисленных исследованиях с противоречивыми результатами [18]. Публикации из Ближнего Востока представляют интерес благодаря генетической однородности исследуемых групп и традиционного образа жизни жителей с большим количеством межродственных браков. Ebrahimi Daryani N. et al (2017 г.) изучали роль ряда генов в том числе $IL10$ на иранской популяции пациентов [18]. Результаты исследования не продемонстрировали связи гена $IL10$ с развитием и течением ЯК [18]. В нашем исследовании у гомозигот $IL10(1800896)AA$ реже, чем у носителей других полиморфных вариантов появлялись показания к назначению ГИБТ. Полученные результаты подтвердились в бинарном логистическом регрессионном анализе, где $IL10(1800896)AA$ выступал в роли предиктора благоприятного течения заболевания ($p < 0,05$).

Доказано, что интегрины играют важную роль в процессе воспаления, осуществляя функцию межклеточных взаимодействий [19]. Важная роль интегрин $\alpha4\beta7$ в патогенезе ЯК подтверждена клиническим успешным многолетним применением моноклональных антител к интегрину $\alpha4\beta7$. В отличие от многочисленных исследований с мета-анализами, посвященными роли генов $IL10$, $TNF\alpha$ в патогенезе ЯК, работы с изучением SNP кишечного интегрин $\alpha4\beta7$ у пациентов с ЯК представлены

единичными публикациями. Имеются сведения о влиянии *SNP ITGA4(rs1143674)* на аутоиммунные процессы нейровоспаления при аутизме, рассеянном склерозе [19]. И.А. Гончарова с соавт., 2020 г., обнаружили связь гена *ITGA4(rs1143674)* с развитием инфаркта миокарда [20]. В 2021 году мы проводили исследование с изучением роли *SNP ITGA4(rs1143674)* в появлении показаний к оперативному лечению ЯК. Согласно результатам, различия частот распределения генотипов *ITGA4(rs1143674)* в группах не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) [21]. В настоящей работе обнаружено, что у гомозигот *ITGA4(rs1143674)CC* в 3,5 раза чаще появлялись показания к назначению ГИБТ (ОШ = 3,536; 95% ДИ: 1,077–11,603; $\chi^2 = 4,576$; $p = 0,033$). Полученные различия частот распределения согласуются с результатами бинарного логистического регрессионного анализа, где *ITGA4(rs1143674)* выступал в роли предиктора тяжелого течения ЯК ($p = 0,044$).

Известно, что делеция генов субъединиц $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 7$ в эксперименте являлась причиной тяжелых нарушений развития лимфоидной ткани ЖКТ и значительных изменений иммунного ответа [22]. В связи с этим, DA van Heel et. al. [23] изучали ген *ITGB7* как возможный фактор риска ВЗК. В работу включены наследственные случаи 254 респондентов с ЯК. Авторы не обнаружили связей полиморфизма *ITGB7* с развитием и фенотипическими проявлениями ЯК. Аналогично представленным результатам, в нашей работе различия встречаемости *SNPITGB7* между группами пациентов и контролем а также лиц получающих ГИБТ, не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Заключение. Несомненно, возможности лабораторно-генетической идентификации представляют как научный, так и практический интерес. Это определяет возможность составления индивидуальной стратегии лечения. Так, например, по данным нашего исследования, полиморфные варианты *TNFA(rs1800629)*, *IL10(1800871)*, *ITGB7(rs11574532)* не влияют на развитие ЯК и частоту назначения ГИБТ; у гомозигот *ITGA4(rs1449263)GG* заболевание развивается 2,5 раза чаще, чем у носителей других генотипов; лица с полиморфным вариантом *IL10(1800896)AA* не нуждаются в назначении ГИБТ. В когорте наших пациентов генотип *IL10(1800896)AA* выступает в качестве предиктора клинически благоприятного течения ЯК, а полиморфный вариант *ITGA4(rs1143674)CC* – как фактор риска тяжелого течения ЯК, требующего назначения ГИБТ.

Дальнейшие исследования генетических особенностей пациентов с ЯК представляются перспективными с точки зрения выявления когорты лиц с неблагоприятным прогнозом заболевания. В отличие от изменения клинической картины лабораторных данных, постоянство генетических факторов риска позволит в дебюте заболевания помочь решить проблему раннего своевременного назначения ГИБТ и снизить социально-экономическое бремя, связанное с потребностью в оперативном лечении и инвалидизацией пациентов с язвенным колитом.

Сведения о финансировании исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Жилин И.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чашкова Е.Ю. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Жилина А.А. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Горбунов В.В. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.18 – внутренние болезни

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017. (1). 6–30.
2. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. Колопроктология. 2023. 22(1). 65-82. DOI: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82).
3. Мингазов А.Ф., Сушков О.И., Каланов Б.Р., Баранова Т.А., Ачкасов С.И. Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ). Колопроктология. 2024. 23 (1). 172–180. DOI: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180).
4. Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). Consilium Medicum. 2020. 22 (8); 85–89.
5. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. [International journal of nursing studies advances](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006). 2015. 52 (1). 5–9. DOI: [10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006).
6. Мудров В.А. Алгоритмы использования кластерного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. 4. 215–221.
7. Silverberg M.S., Satsangi J. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology. 2005. 19 Suppl A:5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076.
8. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022. 21(2). 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39.
9. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E., Hornung C.A. Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006. 81(11):1462–1. DOI: 10.4065/81.11.1462.
10. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В., Третьякова Т.В., Панова Т.Ю. Влияние курения и употребления алкогольных напитков на возникновение язвенного колита и его течение у взрослого населения региона Западной Сибири. Медицинский алфавит. 2023. (18):19–22. DOI: [10.33667/2078-5631-2023-18-19-22](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-19-22).
11. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А. и соавт. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника во взаимосвязи с факторами внешней и внутренней среды. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 4, С. 75–81 DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-75-81.
12. Kilic Y., Kamal S., Jaffar F. et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflammatory bowel diseases. 2024. 1; 30 (2):230–239. DOI: 10.1093/ibd/izad061.
13. Yang W., Yang S.X., Xu C.L. et al. [An association of ulcerative colitis with tumor necrosis factor superfamily member 15 gene polymorphisms in Chinese patients]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. Chinese. 2018. 1;57(7):476-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.002.
14. Al-Meghaiseeb E.S., Al-Robayan A.A., Al-Otaibi M.M., Arfin M., Al-Asmari A.K. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Journal of inflammation research. 2016. 17;9:133-40. DOI: 10.2147/JIR.S101225.
15. Kumar M., Murugesan S., Ibrahim N., Elawad M., Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. [Journal of Translational Medicine](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05058-1). 2024. 16; 22 (1): 284. DOI: 10.1186/s12967-024-05058-1.
16. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сорогин С.А., Березняк Н.В., Тевяшов А.В. Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона. Пациенториентированная медицина и фармация. 2023. (3): 59-66.

17. Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа. Анализ риска здоровью. 2019. (2): 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16.
18. Ebrahimi Daryani N., Saghazadeh A., Moossavi S., et al. Farhadi E., Rezaei N. Interleukin-4 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Immunological investigations. 2017. 46 (7): 714–729. DOI: 10.1080/08820139.2017.1360343.
19. Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. SpringerPlus. 2016. 5 (1): 1094. DOI: 1186/s40064-016-2502-0.
20. Гончарова И.А., Назаренко М.С., Бабушкина Н.П. и соавт. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. Молекулярная биология. 2020. 54 (2): 224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
21. Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А., Цыремпилова А.Ч. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы. Альманах клинической медицины. 2021. 49 (7). 469–476. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.
22. Etzioni A., Doerschuk C.M., Harlan J.M. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. Blood. 1999. 94 (10): 3281–8.
23. van Heel D.A., Carey A.H., Jewell D.P. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. Genes and immunity. 2001. 2(8):455-60. DOI: 10.1038/sj.gene.6363810.

References:

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Halif I.L. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologiya. 2017. (1). 6–30. in Russian.
2. Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the national Register. Koloproktologiya. 2023. 22(1). 65-82. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 in Russian.
3. Mingazov A.F., Sushkov O.I., Kalanov B.R., Baranova T.A., Achkasov S.I. Predictors of adverse outcome of corticosteroid therapy in patients with severe ulcerative colitis attack (systematic review and meta-analysis). Koloproktologiya. 2024. 23 (1). 172–180. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180. in Russian.
4. Livzan M.A., Bikbavova G.R., Lozinskaya M.Yu. Ulcerative colitis: description, genetics, implementation (family case of ulcerative colitis). Consilium Medicum. 2020. 22 (8). 85–89. in Russian.
5. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. [International journal of nursing studies advances](#). 2015. 52 (1): 5–9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
6. Mudrov V.A. Algorithms for using cluster analysis in biomedical research using the SPSS software package. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2020. 4. 215–221. in Russian.
7. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology. 2005. 19 Suppl A:5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076.
8. Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern ideas about the mechanisms of development and predictors of the severity of ulcerative colitis. Doktor.Ru. 2022. 21 (2). 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39. in Russian.
9. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E., Hornung C.A., Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006. 81 (11): 1462–71. DOI: 10.4065/81.11.1462.

10. Bikhavova G.R., Livzan M.A., Tihonravova D.V., Tret'yakova T.V., Panova T.Yu. The effect of smoking and drinking alcoholic beverages on the occurrence of ulcerative colitis and its course in the adult population of the region of Western Siberia. *Medicinskij alfavit*. 2023. (18). 19–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-18-19-22. in Russian.
11. Kojnova I.A., Beloborodova E.V., Burkovskaya V.A. et al. Features of the clinical course of inflammatory bowel diseases in relation to factors of the external and internal environment. *Prakticheskaya medicina*. 2020. 18 (4). 75-81. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-75-81. in Russian.
12. Kilic Y., Kamal S., Jaffar F., et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2024. 1. 30 (2). 230–239. DOI: 10.1093/ibd/izad061.
13. Yang W., Yang S.X., Xu C.L., et al. [An association of ulcerative colitis with tumor necrosis factor superfamily member 15 gene polymorphisms in Chinese patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. Chinese. 2018. 1. 57 (7). 476–482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.002.
14. Al-Meghaiseeb E.S., Al-Robayan A.A., Al-Otaibi M.M., Arfin M., Al-Asmari A.K. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Journal of inflammation research*. 2016. 17 (9). 133–40. DOI: 10.2147/JIR.S101225.
15. Kumar M., Murugesan S., Ibrahim N., Elawad M., Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *Journal of Translational Medicine*. 2024. 16. 22 (1). 284. DOI: 10.1186/s12967-024-05058-1.
16. Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Sorogin S.A., Bereznyak N.V., Tevyashov A.V. The clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pacientorientirovannaya medicina i farmaciya*. 2023. (3). 59–66. in Russian.
17. Tret'yakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivcov A.V. Assessment of the risk of an adverse course of ulcerative colitis using the determination of polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019. (2). 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16. in Russian.
18. Ebrahimi Daryani N., Saghazadeh A., Moossavi S. et al. Interleukin-4 and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Immunological investigations*. 2017. 46 (7). 714-729. DOI: 10.1080/08820139.2017.1360343.
19. Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. *SpringerPlus*. 2016. 5 (1). 1094.
20. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic predisposition to myocardial infarction in different age groups. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020. 54 (2). 224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
21. Zhilin I.V., Chashkova E.Yu., Zhilina A.A., Cyrempilova A.Ch. Polymorphism of ITGA4, ITGB7, TNFa, IL10 genes in patients with ulcerative colitis of the Buryat ethnic group. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2021. 49 (7). 469–476. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-049. in Russian.
22. Etzioni A., Doerschuk C.M., Harlan JM. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood*. 1999. 94 (10). 3281–8.
23. van Heel D.A., Carey A.H., Jewell D.P. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. *Genes and immunity*. 2001. 2 (8). 455–60. DOI: 10.1038/sj.gene.6363810