



Обзор

# Роль полиморфизма гена TNF $\alpha$ в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп

Жилин И.В.<sup>1,2</sup> • Чашкова Е.Ю.<sup>2</sup> • Жилина А.А.<sup>3</sup> • Пушкарев Б.С.<sup>3</sup> • Коротаева Н.С.<sup>2</sup>

В обзоре литературы рассматриваются особенности течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) в положениях 308G/A и 238G/A у пациентов различных этнических групп. По результатам поиска в базах данных литературы PubMed, Medline, Elibrary.ru отобрано 20 исследований, в том числе 2 метаанализа, посвященных изучению роли полиморфизма гена TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A в этиопатогенезе ВЗК. Полиморфная вариация 308G/A соответствует повышенной секреции одноименного провоспалительного цитокина, генотип 238G/A характеризуется сниженной секрецией TNF $\alpha$ . Ряд исследователей указывают на наличие корреляции полиморфизма гена TNF $\alpha$  в положении 308G/A с тяжелым течением ВЗК, при котором необходимо более активное лечение пациентов (назначение цитостатиков, кортикостероидов, препаратов биологической терапии). В некоторых публикациях отмечено, что у пациентов-носителей варианта

TNF $\alpha$ 308G/A чаще возникает необходимость оперативных вмешательств. Взаимосвязь варианта TNF $\alpha$ 308G/A с фенотипическими особенностями ВЗК выявлена в работах ряда исследовательских центров Европы, Азии, России. На азиатской популяции доказана корреляция данного полиморфизма с распространенностью язвенного колита. Подобные ассоциации отмечены в единичных публикациях из Европы и Северной Америки. Вместе с тем существуют исследования, где связи TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A с течением ВЗК не обнаружено. TNF $\alpha$ 238G/A не показал значимых результатов в распространенности и клиническом течении ВЗК. Предположительно, различия в результатах, полученных в исследованиях из одного географического региона, обусловлены генетической неоднородностью групп, фенотипической гетерогенностью испытуемых, а также относительно небольшим размером выборки. В настоящее время проводится поиск генетических, биохимических

и других прогностических критериев течения ВЗК. Исследуются пути реализации генетической информации в особенностях проявления язвенного колита и болезни Крона с учетом расовой принадлежности.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, полиморфизм гена TNF $\alpha$ , этнические группы

**Для цитирования:** Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарев БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNF $\alpha$  в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):548–58. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.

Поступила 16.07.2019; доработана 12.11.2019; принята к публикации 13.11.2019; опубликована онлайн 22.11.2019

В последние два десятилетия во всем мире отмечается увеличение числа пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Первый пик заболеваемости взрослого населения приходится на возрастную группу от 20 до 40 лет, второй отмечается в старшем возрасте, обычно после 55 лет. Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК и ЯК составляет от 0,3 до 20,2 и от 0,6 до 24,3 на 100 тыс., а распространенность достигает 322 и 505 на 100 тыс. соответственно [1–3]. Заболеваемость и распространенность ВЗК в странах Азиатско-Тихоокеанского бассейна и Восточной Европы ниже, чем в Северной Америке и Западной Европе, однако в настоящее время отмечается рост уровня

заболеваемости и в этих регионах [1–3]. Европеоиды страдают ВЗК чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас [1–3]. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism – SNP), ассоциированных с БК и ЯК, предрасполагающих к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа [4–7]. У 15–25% больных ВЗК воспалительный процесс протекает в форме тяжелых атак с наличием выраженных клинических, эндоскопических и лабораторных изменений [6, 7]. Создание препаратов биологической терапии позволило контролировать течение заболеваний



с преодолением стероидной зависимости и резистентности. Однако у части пациентов наблюдается отсутствие ответа и на генно-инженерную биологическую терапию [6, 7]. Оперативные вмешательства при БК к выздоровлению не приводят и выполняются при развитии хирургических осложнений [6, 7]. Применение препаратов биологической терапии, глюкокортикостероидов, цитостатиков влечет за собой развитие побочных эффектов, инфекционных заболеваний, повышает риск послеоперационных осложнений [4–7]. В условиях персонализированной медицины становится актуальным поиск индивидуальных подходов в лечении ВЗК, в том числе с учетом генетического профиля пациента [8–13].

Провоспалительные цитокины, вовлеченные в патогенез ВЗК, являются частью сложной сигнальной сети, которая до настоящего времени изучена недостаточно [14]. Воспалительный каскад заболеваний аутоиммунной природы, включая ВЗК, инициируется повышенной секрецией TNF $\alpha$ , интерлейкинов (IL)-1 $\beta$  и IL-6. TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  взаимно активируют друг друга, и оба стимулируют увеличенную выработку IL-6 [15, 16]. Установлено, что TNF $\alpha$  опосредует повышенное поглощение эпителиального антигена в подвздошной кишке у пациентов с БК и индуцирует цитокины Т-хелперы 1-го типа, играющие ведущую роль в развитии и прогрессировании ВЗК [16]. Ген TNF $\alpha$  секвенирован и клонирован в 1985 г., локализован на коротком плече 6-й хромосомы и состоит из четырех экзонов [17]. Имеются данные о взаимосвязи полиморфизма гена TNF $\alpha$  с количеством его продукции, SNP этого гена -1031T/C, -863C/A, -857C/A, -308G/A и -238G/A ассоциированы с активностью ВЗК. В последнее время большое внимание уделяется исследованию двух полиморфных вариантов гена TNF $\alpha$ : -238G/A и -308G/A с целью возможного использования в качестве генетического предиктора развития и течения ВЗК [17–20].

Препараты, применяемые в терапии ВЗК, воздействуют на вещества, имеющие решающее значение в их патогенезе. Полиморфизм генов некоторых молекул рассматривают как прогностический фактор ответа на проводимую терапию [21–24]. Так, например, в исследовании полиморфных вариантов гена тиопуринметилтрансферазы (англ. thiopurine-methyltransferase – TPMT) в когорте пациентов хорватской национальности азатиоприн-ассоциированная токсичность оказалась связана с полиморфными версиями гена TPMT-2, -3A, -3C ( $p=0,0372$ ) в регрессионной модели с оценкой сопутствующей терапии (аминосалицилаты, кортикостероиды, блокаторы TNF $\alpha$ ); при этом вариант

#### Жилин Иван

**Валерьевич** – врач-проктолог, хирург<sup>1</sup>; аспирант<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>  
✉ 672000, г. Чита, ул. Балябина, 14–411, Российская Федерация. Тел.: +7 (914) 482 92 81. E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

#### Чашкова Елена

**Юрьевна** – канд. мед. наук, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

#### Жилина Альбина

**Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

#### Пушкарёв Борис

**Сергеевич** – мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-006X>

#### Коротаяева Наталья

**Сергеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

TPMT-3A статистически значимо ассоциирован с побочными эффектами азатиоприна ( $p=0,0036$ ). Носители гомозиготных вариантов этого гена имеют высокий риск токсических побочных эффектов при лечении тиопуринами [21], поскольку данный полиморфный вариант является нефункциональным. P. Zalizko и соавт. в своей недавней работе, изучая распределение частоты генотипов и аллелей TPMT у латвийского населения, выявили следующие особенности в сравнении с ситуацией, характерной для европейского населения в целом: присутствие полиморфизмов TPMT-2 и TPMT-3A как наиболее распространенных в популяции Латвии и отсутствие полиморфизма TPMT-3B [22].

Еще одна проблема, находящаяся в фокусе внимания исследователей, – дефекты врожденного иммунитета при ВЗК. Обнаружена недостаточность трансформации моноцитов в макрофаги у пациентов с БК, а также установлено, что при фагоцитозе адгезивных штаммов кишечной палочки имеется внутриклеточная репликация этой бактерии в фагоците. Персистенция микроорганизмов внутри клетки приводит к поддержанию специфического воспалительного процесса с повышением секреции TNF $\alpha$  и интерлейкинов (IL-1 $\beta$  и IL-8). Показана ключевая роль в аутофагии убихитин-протеасомной системы генов CYLD, USP40 [25]. Выявлено наличие корреляции между полиморфизмом гена IL-26, его концентрацией и содержанием бактериальной ДНК в крови [23]. Проводилось изучение полиморфизма генов IL-12 и IL-23 у группы пациентов, получающих лечение устекинумабом. Взаимосвязи между особенностями этих генов и ответом на лечение препаратом не определено [24].

Таким образом, дальнейшее изучение различных генетических полиморфных вариантов молекул, участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, особенностей микробиома с учетом этнической принадлежности может позволить проспективно идентифицировать пациентов с риском неэффективности лечения одними препаратами и потенциальным хорошим ответом на другие виды медикаментозной терапии.

В этой связи целью настоящего обзора стал анализ результатов исследований полиморфизма гена TNF $\alpha$  в положениях -308G/A и -238G/A, а также особенностей течения ВЗК у пациентов разных этнических групп.

## Материал и методы

Проведен поиск в базах данных медицинской литературы PubMed и Medline по ключевым словам: inflammatory bowel disease, TNF- $\alpha$  gene polymorphism, ethnic groups, genetic prognostic

<sup>1</sup> ГУЗ «Краевая клиническая больница»; 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация



factors of inflammatory bowel diseases. В научной электронной библиотеке Elibrary.ru выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. В настоящий обзор включали оригинальные статьи с результатами клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы. Публикации, посвященные клиническим наблюдениям, служили критерием исключения. В итоге всего отобрано 20 исследований, включая 2 метаанализа, посвященных изучению роли полиморфизма TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A в этиологии и патогенезе ВЗК. Все работы по признаку места их проведения распределены на пять групп, соответствующих ключевым регионам мира. Анализ групп проводился по направлению с севера на юг и с запада на восток. Из Северной Америки было 2 исследования, из Южной Америки – 1, из Европы – 6, с Ближнего Востока – 6, из Азии – 6, из Новой Зеландии – 1.

В силу схожих патогенетических механизмов развития ЯК и БК эти заболевания, как правило, изучаются в таких исследованиях одновременно. Тем не менее результаты в пределах каждой нозологической единицы нередко носят противоречивый характер. Возможно, разночтения обусловлены этнической гетерогенностью групп в рассматриваемых когортах. Отметим также: полиморфизм TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A не вариант патологии, но проявление индивидуальных генетических особенностей. Известно, что замена гуанина на аденин в положении 308 повышает продукцию цитокина TNF $\alpha$ , а в точке 238, напротив, снижает транскрипционную способность гена [6, 9]. Можно предположить, что носители генотипа TNF $\alpha$ 308G/A должны встречаться чаще среди пациентов с ВЗК, чем в общей популяции, а частота встречаемости TNF $\alpha$ 238G/A среди данной когорты пациентов может быть ниже. В некоторых исследованиях эти предположения подтверждаются [6, 8].

## Результаты

### Северная Америка

В двух исследованиях, проведенных в Канаде, не выявлено различий между группами пациентов с ВЗК и контролем [26, 27]. К. Zipperlen и соавт. (2005) изучали ассоциацию генетических вариаций TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A у 128 пациентов с БК и 103 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и национальной принадлежности. Значения частот выявляемости полиморфизма генов TNF $\alpha$  308G/A и TNF $\alpha$  238G/A были сопоставимы с популяционными показателями (17,6 и 18,9%; 5,5 и 5,3% соответственно). Кроме того, не выявлено связи генотипа/фенотипа для указанных вариантов

аллелей гена TNF $\alpha$  с отдельными клиническими исходами. Стоит отметить, что в исследовании К. Zipperlen и соавт. вошли этнически подобранные представители популяции канадской провинции Ньюфаундленд, что повышает достоверность полученных результатов [26]. Другая группа ученых (М. Cantor и соавт., 2005) изучала взаимосвязь вариантов TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A с обеими формами ВЗК. Всего было обследовано 193 пациента (138 с БК и 55 с ЯК), группа клинического сравнения составила 92 человека. Ассоциаций между частотами упомянутых генетических вариаций и обеими нозологическими формами ВЗК также не обнаружено [27]. В обеих работах о взаимосвязях частот и фенотипических проявлений с упомянутыми генотипами не сообщается. Поскольку этническая однородность имеет большое значение в генетических исследованиях, с этой точки зрения представленные результаты весьма интересны, но для окончательного понимания ситуации в регионе необходимо провести исследования на более крупной выборке коренного населения.

### Южная Америка

В публикациях исследователей с южноамериканского континента большое внимание уделяется изучению роли TNF $\alpha$ 308G/A и TNF $\alpha$ 238G/A в патогенезе различных нозологий [28–30]. Изучение взаимосвязи упомянутого полиморфизма с развитием и клиническим течением ВЗК мы нашли только в одной работе [31]. В исследование было включено 80 мексиканских пациентов-метисов, страдающих ЯК. Группу сравнения составили 99 этнически сопоставимых неродственных здоровых добровольцев. Частота выявления полиморфизма TNF $\alpha$ 308G/A у больных ЯК значительно превышала аналогичный показатель здоровых добровольцев: 23,7 против 3% ( $p=0,00002$ ; отношение шансов (ОШ) 10,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,69–26,8). Статистически значимого отклонения от нормы между TNF $\alpha$ 238G/A и распространенностью ЯК не обнаружено. Частоты данных полиморфизма гена не коррелировали с тяжестью заболевания [31]. Таким образом, J.K. Yamamoto-Furusho и соавт. (2004) [31] доказали наличие ассоциации TNF $\alpha$ 308G/A с ЯК в смешанной мексиканской популяции. Однако для лучшего понимания данной взаимосвязи следует провести исследования с формированием генетически однородных опытных групп и участием здоровых добровольцев. С учетом общности некоторых звеньев патогенеза ЯК и БК нам представляется целесообразной организация исследования с аналогичным дизайном на популяции больных с БК.





## Европа

Из 19 оригинальных статей, отобранных нами для анализа, 6 отражают результаты исследований, проведенных в Европе, в том числе 3 – в странах Восточной и 3 – Западной Европы.

L. Vataу и соавт. (2003) изучали связь полиморфизма гена TNF $\alpha$  в позициях -238 и -308 с уровнем С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у 212 представителей венгерской популяции, из которых 74 пациента страдали БК, 50 – ЯК, 138 человек составили группу сравнения [32]. Выявлено, что полиморфизм 308G/A гена TNF $\alpha$  статистически значимо реже встречался среди больных с ВЗК, чем в группе контроля ( $p=0,0009$ ). На долю носителей полиморфизма TNF $\alpha$  308G/A среди пациентов с БК пришлось 15%, с ЯК – 18%, тогда как среди здорового населения – 33% ( $p=0,0035$  и  $p=0,036$  соответственно). Интересно, что аналогичные результаты получили группы ученых из Кореи [33] и Саудовской Аравии [34]: и в этих популяциях носители аллеля А значительно реже встречаются среди больных с БК в сравнении со здоровыми людьми. Взаимосвязи между частотой встречаемости и/или фенотипическими проявлениями полиморфизма гена TNF $\alpha$ 308G/A в венгерской когорте пациентов не выявлено [32]. Однако у носителей TNF $\alpha$ 308A отмечено значительное повышение СРБ в активную фазу заболевания в отличие от пациентов, не имеющих данного полиморфизма ( $p=0,002$ ) [32].

В исследовании с похожим дизайном из Испании [35] S. González и соавт. (2003) проанализировали распределение генотипа TNF $\alpha$ 308G/A у 50 пациентов со свищевыми формами БК и у 100 здоровых добровольцев. Обнаружены незначительные различия между частотой данного полиморфизма у пациентов и группы контроля. При этом установлено, что у пациентов-носителей генотипа TNF $\alpha$ 308G/G по сравнению с пациентами с генотипом TNF $\alpha$ 308A/G наблюдалось статистически значимое повышение сывороточного уровня TNF $\alpha$  ( $58 \pm 79$  против  $8 \pm 19$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) и белков острой фазы воспаления. Впервые выявлено, что пациенты, несущие генетический вариант 308A, имели более высокую частоту артрита (66 против 26%,  $p=0,039$ ). Модель логистической регрессии показала, что у пациентов с полиморфизмом TNF $\alpha$ 308A относительный риск развития артрита составил 5,45 (95% ДИ 1,1–25,6). Авторы пришли к выводу, что полиморфизм TNF $\alpha$ 308A связан с усиленной продукцией TNF $\alpha$  и более выраженной воспалительной активностью, а также повышенным риском развития артрита у пациентов со свищевыми формами БК [35].

S. Cucchiara и соавт. (2007) провели в Италии исследование с участием 186 педиатрических пациентов, страдающих ЯК, и 200 – БК (347 здоровых добровольцев составили группу контроля), где изучили связь полиморфизма гена TNF $\alpha$ 308G/A и ВЗК [36]. Частота аллеля TNF $\alpha$ 308A оказалась значительно выше как у пациентов с БК (15%; ОШ 2,79,  $p < 0,01$ ), так и у пациентов с ЯК (11%; ОШ 1,96,  $p < 0,003$ ) по сравнению с контрольной группой (6%). Носители этого аллеля составляли 27% среди пациентов с БК (ОШ 2,94,  $p < 0,01$ ) и 19% при ЯК (ОШ 1,86,  $p=0,015$ ) по сравнению с 11% контрольной группы. У носителей 308A, страдающих БК, значительно чаще развивалась стероидорезистентность (22 против 8%; ОШ 0,29,  $p=0,032$ ), эти пациенты чаще подвергались хирургическим операциям (35 против 20%; ОШ 2,1,  $p=0,035$ ), чем носители других вариантов полиморфизма. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм TNF $\alpha$ 308A играет важную роль в развитии ВЗК и связан с развитием стероидорезистентности, повышением частоты хирургических вмешательств у пациентов с БК [36].

В пилотное исследование из Чехии включена когорта детей от 8 до 18 лет, из которых 46 больных БК, 36 – ЯК и 82 здоровых ребенка [37]. J. Sýkora и соавт. (2006) оценивали влияние TNF $\alpha$ 308G/A на воспалительную активность ВЗК: определяли СРБ, рассчитывали педиатрический индекс Беста – PCDAI, индекс Truelove и анализировали клинические проявления ВЗК. Важно, что дети родились и наблюдались в одном регионе и принадлежали к одной этнической группе. При обработке результатов выявлены существенные различия в распространенности полиморфизма TNF $\alpha$ 308G/A между группами ВЗК ( $p < 0,05$ ), ЯК и здоровым контролем ( $p < 0,001$ ). Частота аллеля TNF $\alpha$ 308A в группе с БК не отличалась от таковой в контроле. При сравнении генетических данных с фенотипическими проявлениями отмечено: частота генотипа TNF $\alpha$ 308G/A была статистически значимо выше у пациентов с тяжелыми формами БК по сравнению с больными с легким течением заболевания ( $p < 0,001$ ) и здоровыми добровольцами ( $p < 0,01$ ). У носителей полиморфизма TNF $\alpha$ 308G/A с БК наблюдалось значительное увеличение СРБ ( $p < 0,05$ ) и PCDAI ( $p < 0,05$ ). Осложнения БК независимо связаны с распределением аллелей (ОШ 12,9, 95% ДИ 1,18–140,81,  $p < 0,001$ ) и уровнем СРБ (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,00–1,04,  $p < 0,001$ ). В группе ЯК выявлены существенные различия между средним уровнем СРБ ( $p < 0,05$ ) и активностью заболевания ( $p < 0,001$ ), связанные с полиморфизмом TNF $\alpha$ 308G/A. На основании полученных данных авторы заключили: полиморфизм TNF $\alpha$ 308G/A



может участвовать в изменении фенотипа БК. Данная генетическая вариация связана с интенсивностью воспалительного процесса при обеих формах ВЗК [37].

Что касается российской популяции, опубликованы 2 работы. В исследование Е.Ю. Валуйских и соавт. (2008) включено 119 пациентов из Новосибирска, в том числе 63 с ЯК и 56 с БК. Частота генотипа TNFa308G/A в группе пациентов с ЯК от популяционной не отличалась. Среди пациентов с БК генотип A/A встречался в 7,8 и аллель A в 2,3 раза чаще, чем в общей популяции ( $p=0,0001$ ), что дает основания предположить вклад этого генотипа в развитие заболевания. За счет группы пациентов с БК у больных ВЗК в целом частота аллеля -308A оказалась в 1,7 раза выше, чем в общей популяции ( $p=0,0001$ ) [12]. Данные о связи TNFa308G/A с фенотипическими проявлениями БК авторы не приводят. В другой работе, выполненной в этнически разнородной группе пациентов с БК из Санкт-Петербурга ( $n=91$ ), О.Б. Щукина и соавт. (2015) не обнаружили взаимосвязей между полиморфизмом TNFa308G/A, фенотипическими проявлениями и клиническими исходами [9].

Таким образом, положительная ассоциация частоты носительства полиморфизма TNFa308G/A с распространенностью БК подтверждается лишь в некоторых работах из Европы. Отдельные исследователи говорят о взаимосвязи данного полиморфизма с осложненным течением БК. У пациентов с ЯК отмечается обратная зависимость между TNFa308G/A и течением заболевания. В большинстве работ доказано повышение распространенности данного полиморфизма среди пациентов с ЯК. В то же время положительные взаимосвязи между клиническими проявлениями ЯК и TNFa308G/A выявлены только в исследовании из Венгрии. Причина противоречивых результатов не ясна. Возможное объяснение – малое число наблюдений и генетическая неоднородность групп. Только в единичных публикациях сообщается об учете этнического признака у исследуемых.

#### Ближний Восток

N. Naderi и соавт. (2014) оценили взаимосвязь частоты встречаемости полиморфизмов гена TNFa, включая -1031, -863, -857, -308G/A, и TNFa238G/A с фенотипическими особенностями этих заболеваний в иранской когорте пациентов [38]. В исследование «случай – контроль» вошли 156 пациентов с ЯК, 50 пациентов с БК и 200 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Взаимосвязи TNFa308G/A и TNFa238G/A с ВЗК не

обнаружено [38]. Сходные результаты в исследованиях с аналогичным дизайном получили другие коллективы из Ирана (M. Bonyadi и соавт., 2014) [39] и Турции (Y. Celik и соавт., 2006) [40].

В исследование, проведенное N. Senhaji и соавт. (2016), включено 510 представителей марокканской популяции: 199 с ВЗК и 311 здоровых добровольцев [41]. Авторы рассматривали взаимосвязь ряда полиморфизмов генов, кодирующих ключевые цитокины в патогенезе ВЗК, в том числе полиморфные варианты TNFa308G/A, с фенотипическими проявлениями этих нозологий. Установлено, что TNFa308G/A встречался чаще у больных с ЯК по сравнению с контролем (30,16 против 16,72%,  $p=0,0005$ , ОШ 2,15, 95% ДИ 1,39–3,32), ассоциировался с большей распространенностью аллелей AA/AG по сравнению с GG (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,07–3,21,  $p=0,02$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена TNFa вносят вклад в развитие ВЗК у марокканских пациентов [41].

Подобные результаты получены E.S. Al-Meghaiseeb и соавт. (2016) при изучении аналогичной когорты пациентов из Саудовской Аравии [34]. Всего в исследовании участвовали 379 человек: 179 пациентов с ВЗК (84 с ЯК и 95 с БК) и 200 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. При ВЗК генотип TNFa308G/A встречался чаще ( $p<0,001$ , 95% ДИ 1,66–4,45), а аллель G и генотип GG реже, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). На основании этого авторы пришли к выводу, что носители генотипа GA более восприимчивы к развитию ВЗК. При стратификации больных ВЗК на подгруппы ЯК и БК отмечена практически идентичная картина при каждой нозологии. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма TNFa не зависели от пола или типа ВЗК (семейного или спорадического) [34].

Таким образом, по данным исследований из стран Ближнего Востока, у пациентов с БК не обнаружено взаимосвязи между распространенностью, клиническими проявлениями заболевания и полиморфизмом TNFa308G/A и TNFa238G/A. Положительная ассоциация частоты TNFa308G/A у пациентов с ЯК доказана в двух исследованиях. Наличие ассоциации упомянутых генетических вариаций с клиническими проявлениями ЯК не подтвердилось.

#### Восточная Азия

В Китае проведено несколько исследований по изучению роли генетических факторов в развитии ВЗК, в том числе полиморфизмов гена TNFa. Y. Song и соавт. (2005) включили в свое исследование 131 пациента этнической группы хань,



самой многочисленной народности Китая (92%) и Земли (19%) [42]. В группе с ЯК частота аллеля TNFa308G/A составила 8,7%, что значительно выше, чем в группе контроля, – 2% ( $p < 0,001$ ). При этом статистически значимых различий у пациентов с БК и группы контроля по частоте генотипа и частоте аллеля TNFa308 выявлено не было. Кроме того, не обнаружено взаимосвязи частоты полиморфизма TNFa308G/A с возрастом, полом, активностью заболевания [42]. Q. Сао и соавт. (2006) получили аналогичные результаты при исследовании 110 неродственных пациентов этой же этнической группы [43]. Группа ученых из Японии (H. Sashio и соавт., 2002) выявила связь аллеля А с развитием ЯК ( $n = 106$ , ОШ 4,76, 95% ДИ 1,53–14,74,  $p < 0,01$ ) [44]. И в этих работах положительная ассоциация с частотой встречаемости, тяжестью течения БК не подтвердилась [43, 44].

Роль полиморфизма гена TNFa308G/A в развитии ЯК также рассматривается в метаанализе Z. Lu и соавт. (2008) [45], в который вошли 7 европейских, 2 американских и 6 азиатских исследований, включая 4 работы из Южной Азии. Связи между распространенностью ЯК и частотой SNP TNFa308G/A в общей популяции не обнаружено (ОШ 1,28, 95% ДИ 0,84–1,96,  $p = 0,25$ ). При стратификации данных на регионы выявлена значимая взаимосвязь между полиморфизмом TNFa308G/A и распространенностью ЯК в Южной Азии (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,08–4,77,  $p = 0,03$ ). В исследованиях из Европы (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,42–1,71,  $p = 0,65$ ) и Восточной Азии (ОШ 1,64, 95% ДИ 0,98–2,74,  $p = 0,06$ ) ассоциации между полиморфизмом TNFa308G/A и распространенностью ЯК не найдено. На материале исследований из Южной Азии показано, что генотип TNFa308G/A характеризуется значительным риском развития ЯК [45].

В метаанализ, опубликованный Z. Nan и соавт. (2010), включено 31 исследование с участием представителей азиатской, кавказской и европейской популяций [46]. Авторы не выявили ассоциаций TNFa308G/A с частотой распространенности, клиническими проявлениями БК в стратифицированном анализе для азиатской популяции, но была доказана связь TNFa308G/A с заболеваемостью ЯК, при этом ассоциации с фенотипическими проявлениями этого заболевания не подтвердились, в отличие от исследований с участием представителей европейской популяции [46].

Новая Зеландия

Интересная работа по изучению роли полиморфизма TNFa в популяции населения Кентерберри (Новая Зеландия) принадлежит L.R. Ferguson

и соавт. (2008) [47]. Образцы ДНК 388 пациентов с БК, 405 пациентов с ЯК, 27 пациентов с неопределенным колитом и 201 здорового добровольца скринировали на наличие трех общих полиморфизмов TNFa: -238G/A, -308G/A и -857C/T. Из представленной когорты были исключены пациенты неевропеоидной расы и представители народов маори. Оказалось, что пациенты, несущие аллель -308G/A, имели статистически значимый риск развития тотального ЯК (ОШ 1,91,  $\chi^2 = 17,36$ ,  $p = < 0,0001$ ) и повышенный риск необходимости колэктомии (ОШ 1,57,  $\chi^2 = 4,34$ ,  $p < 0,037$ ). Проведенный авторами метаанализ 16 исследований из разных частей мира показал 8 положительных и 8 отрицательных результатов по вкладу исследуемых аллелей в риск развития ВЗК, что, несомненно, обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований [47].

## Заключение

Создание моноклональных антител, блокирующих биологическую активность TNFa, и опыт их клинического применения вызвали интерес ученых во всем мире, который проявляется большим количеством исследований гена этого цитокина. Согласно данным, полученным различными исследовательскими центрами, оказалось, что полиморфизм TNFa238G/A не связан с заболеваемостью и клиническими проявлениями ВЗК. Несмотря на противоречивые результаты, остается несомненным вклад полиморфизма TNFa308G/A в развитие ЯК и БК. Интересно, что у жителей Восточной Азии и Новой Зеландии положительная ассоциация TNFa308G/A с заболеваемостью ЯК продемонстрирована большинством работ, тогда как в Европе и на Ближнем Востоке она подтверждается отдельными авторами. В проанализированных нами источниках, за исключением одной работы на кентерберрийской популяции, не сообщается об ассоциации TNFa308G/A с клиническими проявлениями ЯК. Таким образом, роль TNFa308G/A доказана только в этиологии ЯК. Различия в результатах исследований из одного географического региона, предположительно, объясняются генетической неоднородностью исследуемых групп – лишь в единичных исследованиях подбор резидентов осуществляли с учетом этнического признака. Для более глубокого понимания роли полиморфизма исследуемых генов в этиопатогенезе ВЗК, поиска новых мишеней для подбора персонализированной лекарственной терапии, идентификации пациентов с вероятным прогнозом хирургического лечения необходимо продолжение исследований в однородных этнических группах. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

И.В. Жилин – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Е.Ю. Чашкова – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи; А.А. Жилина – дизайн статьи, редактирование текста; Б.С. Пушкарев – анализ материала, редактирование текста; Н.С. Коротаева – поиск и анализ источников литературы. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Yamamoto-Furusako JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, Marroquín-Jiménez V, García-Figueroa R, Jaramillo-Buendía C, Miranda-Cordero RM, Valenzuela-Pérez JA, Cortes-Aguilar Y, Jacobo-Karam JS, Bermudez-Villegas EF; EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291. doi: 10.1097/MD.00000000000016291.
4. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.
5. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Tokvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskas L, Svntoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Geary R, Ahmad T, Brant SR, Chamaillard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annes V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43(3):246–52. doi: 10.1038/ng.764.
6. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России, Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом [Интернет]. 2013. Доступно на: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_yk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_yk_v16.pdf).
7. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России, Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с болезнью Крона. 2013. Доступно на: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf).
8. Коненков ВИ, Смольникова МВ. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология*. 2003;5(1–2):11–28.
9. Щукина ОБ, Собко ВЮ, Горбачева ДШ, Григорян ВВ, Насыхова ЮА, Васильев СВ. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона. *Колопроктология*. 2015;4(54):33–40.
10. Насыхова ЮА, Семенов НВ, Харитонов АГ, Иващенко ТЭ, Щукина ОБ, Барановский АЮ, Баранов ВС. Анализ полиморфизма генов NOD2/CARD15 и TNFα у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2010;(3):32–7.
11. Сташкевич ДС, Бурмистрова АЛ, Кобеляцкая АА. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNFα у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2016;4. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25083>.
12. Валуцких ЕЮ, Светлова ИО, Курилович СА, Осипенко МФ, Максимова ВН, Воевода МИ. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(6):68–75.
13. Сташкевич ДС, Бурмистрова АЛ, Иванова ЕЛ, Тимофеева СВ, Сорокин АВ, Шамурова ЮЮ. Ассоциация полиморфизма промоторной области гена IL-10 с предрасположенностью к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012;4(41):245–6.
14. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Yamaba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.
15. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett*. 2002;9(3):211–23. doi: 10.2174/0929866023408779.
16. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajiu T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):394–405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8.
17. Макейкина МА, Ливзан МА. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012;9(65):133–6.
18. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;24(12):1253–61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04388.x.





- Ther. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.
19. Nourian M, Chaleshi V, Pishkar L, Azimzadeh P, Baradaran Ghavami S, Balaii H, Alinaghi S, Shahrokh S, Asadzadeh Aghdaei H, Zali MR. Evaluation of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  mRNA expression level and the rs1799964 polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene in peripheral mononuclear cells of patients with inflammatory bowel diseases. *Biomed Rep.* 2017;6(6):698–702. doi: 10.3892/br.2017.908.
  20. Rahbar Kafshboran H, Bonyadi M, Miri H, Haghi M, Nikravesh A, Abdolmohammadi R, Hossein Somi M, Khoshbaten M. Association of TNF- $\alpha$  -857 Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease in a Group of Iranian Azeri Individuals. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(1):28–31.
  21. Ladic A, Bozina N, Cukovic-Cavka S, Krznicaric Z. AZA-related toxicity isn't aggravated by concomitant drugs in IBD patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S373. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.699.
  22. Zalitzko P, Stefanovics J, Erts R, Rovite V, Klovins J, Pukitis A, Stradins P. Unexplained higher frequency of mutant thiopurine S-methyltransferase genotypes in inflammatory bowel disease patients of Latvia population. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S537. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.950.
  23. Piñero P, Juanola O, Gutiérrez A, Zapater P, Giménez P, Steinert A, Sempere L, Gonzalez-Navajas JM, Niess J, Francés R. IL-26 genetic polymorphisms impair cytokine response to bacterial DNA translocation and increase anti-TNF consumption in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S115–6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.202.
  24. Hart A, Li K, Gasink C, Jacobstein D, Brodmerkel C. Genome-wide association study of baseline disease characteristics and response to Ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.083.
  25. Buisson A, Vazeille E, Ouchchane L, Goutte M, Hugot GP, Dubois A, Minet Quinard R, Bouvier D, Bommelaer G, Barnich N. Macrophages from Crohn's disease patients showed a defect to control adherent-invasive *Escherichia coli* replication influenced by genetic host factors. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S77. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.123.
  26. Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF-alpha polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol.* 2005;66(1):56–9. doi: 10.1016/j.humimm.2004.10.004.
  27. Cantor MJ, Nickerson P, Bernstein CN. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1134–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40979.x.
  28. Cadena-Sandoval D1, Alemán-Ávila I, Barbosa-Cobos RE, Becerril-Mendoza LT, Fragoso JM, Ramírez-Bello J. Tumor necrosis factor (TNF) and TNFR1 polymorphisms are not risk factors for rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(3):227–32. doi: 10.1007/s11033-018-4155-2.
  29. Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Mendoza-Rincón JF, Barbosa-Cobos RE, Sánchez-Muñoz F, Amezcua-Guerra LM, Sierra-Martínez M, Jiménez-Morales S. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus susceptibility or lupus nephritis in Mexican patients. *Immunol Res.* 2018;66(3):348–54. doi: 10.1007/s12026-018-8993-8.
  30. Chen L, Huang Z, Liao Y, Yang B, Zhang J. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(3):e7927. doi: 10.1590/1414-431X20187927.
  31. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Zuñiga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett.* 2004;95(1):31–5. doi: 10.1016/j.imlet.2004.05.015.
  32. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 2003;55(4):247–52. doi: 10.1007/s00251-003-0575-8.
  33. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim CG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42(5):377–86. Korean.
  34. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and - $\beta$  gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016;9:133–40. doi: 10.2147/JIR.S101225.
  35. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1101–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07416.x.
  36. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, DeAngelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802c41f3.
  37. Sýkora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazdiora P, Požler O, Stozický F. Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):479–87. doi: 10.1097/01.mpg.0000221917.80887.9e.
  38. Naderi N, Farnood A, Dadaei T, Habibi M, Balaii H, Firouzi F, Mahban A, Soltani M, Zali M. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms with Inflammatory Bowel Disease in Iran. *Iran J Public Health.* 2014;43(5):630–6.
  39. Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Jahanafrooz Z, Somy MH, Khoshbaten M. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(2):108–12. doi: 10.4103/1319-3767.129475.
  40. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M, Ozen SC, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):559–65. doi: 10.1080/00365520500349523.
  41. Senhaji N, Serrano A, Badre W, Serbati N, Karkouri M, Zaid Y, Nadifi S, Martin J. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun.* 2016;17(1):60–5. doi: 10.1038/gene.2015.52.
  42. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, Qiao TD, Li CN, Fan DM. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis.* 2005;6(4):170–4. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00226.x.
  43. Cao Q, Zhu Q, Wu ML, Hu WL, Gao M, Si JM. Genetic susceptibility to ulcerative colitis in the Chinese Han ethnic population: association with TNF polymorphisms. *Chin Med J (Engl).* 2006;119(14):1198–203.





44. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.

45. Lu Z, Chen L, Li H, Zhao Y, Lin L. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion*. 2008;78(1):44–51. doi: 10.1159/000158605.

46. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol*

*Ther*. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.

47. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Geary RB, Barclay ML, Demmers P, McCulloch A, Han DY. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol*. 2008;14(29):4652–61. doi: 10.3748/wjg.14.4652.

## References

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.

2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.

3. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, Marroquín-Jiménez V, García-Figueroa R, Jaramillo-Buendía C, Miranda-Cordero RM, Valenzuela-Pérez JA, Cortes-Aguilar Y, Jacobo-Karam JS, Bermudez-Villegas EF; EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291. doi: 10.1097/MD.00000000000016291.

4. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.

5. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lémann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgers P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, GAZZOLI M, Anagnou NP, Karlsen TH, Kupcinskas L, Sven-

toraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JI, Mathew CG, Griffiths AM, Geary R, Ahmad T, Brant SR, Chamailard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annesse V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43(3):246–52. doi: 10.1038/ng.764.

6. Russian Gastroenterological Association, Association of Russian Coloproctologists, Association for the Study of Inflammatory Bowel Diseases through the Association of Russian Coloproctologists. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of adult patients with ulcerative colitis. [Internet]. 2013. Russian. Available from: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_yk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_yk_v16.pdf).

7. Russian Gastroenterological Association, Association of Russian Coloproctologists, Association for the Study of Inflammatory Bowel Diseases through the Association of Russian Coloproctologists. Clinical guidelines for diagnostics and treatment of adult patients with Crohn's disease. [Internet]. 2013. Russian. Available from: [http://www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf).

8. Kononov VI, Smolnikova MV. Structure and Functional Importance of Allelic Polymorphism of Human Cytokine Genes and Their Receptors. *Medical Immunology (Russia)*. 2003;5(1–2):11–28. Russian.

9. Shchukina O, Sobko V, Gorbacheva D, Grigorian V, Nasykhova J, Vasiljev S. Prediction of the surgery in Crohn's disease. *Koloproctologiya [Coloproctology]*. 2015;4(54):33–40. Russian.

10. Nasykhova YuA, Semenov NV, Kharitonov AG, Ivashchenko TE, Baranovsky AYU, Baranov VS. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFA genes in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Molecular Medicine*. 2010;(3):32–7. Russian.

11. Stashkevich DS, Burmistrova AL, Kobelyatskaya AA. Polymorphism of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  genes in patients with ulcerative colitis in Russian population of

Chelyabinsk region. *Modern Problems of Science and Education [Internet]*. 2016;4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25083>.

12. Valuyskikh YeYu, Svetlova IO, Kurilovich SA, Osipenko MF, Maximov VN, Voyevoda MI. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(6):68–75. Russian.

13. Stashkevich DS, Burmistrova AL, Ivanova EL, Timopheeva SV, Sorokin AV, Shamurova JJ. The association of IL-10 promoter polymorphism with susceptibility to irritable bowel syndrome at Russians, living in Chelyabinsk region. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2012;4(41):245–6. Russian.

14. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.

15. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett*. 2002;9(3):211–23. doi: 10.2174/0929866023408779.

16. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajjura T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):394–405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8.

17. Makeykina MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Practical Medicine*. 2012;9(65):133–6. Russian.

18. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.



19. Nourian M, Chaleshi V, Pishkar L, Azimzadeh P, Baradaran Ghavami S, Balaii H, Alinaghi S, Shahrokh S, Asadzadeh Aghdaii H, Zali MR. Evaluation of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  mRNA expression level and the rs1799964 polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene in peripheral mononuclear cells of patients with inflammatory bowel diseases. *Biomed Rep.* 2017;6(6):698–702. doi: 10.3892/br.2017.908.
20. Rahbar Kafshboran H, Bonyadi M, Miri H, Haghi M, Nikravesh A, Abdolmohammadi R, Hossein Somi M, Khoshbaten M. Association of TNF- $\alpha$  -857 Polymorphism with Inflammatory Bowel Disease in a Group of Iranian Azeri Individuals. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(1):28–31.
21. Ladic A, Bozina N, Cukovic-Cavka S, Krznaric Z. AZA-related toxicity isn't aggravated by concomitant drugs in IBD patients. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S373. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.699.
22. Zalitzko P, Stefanovics J, Erts R, Rovite V, Klovins J, Pukitis A, Stradins P. Unexplained higher frequency of mutant thiopurine S-methyltransferase genotypes in inflammatory bowel disease patients of Latvia population. *J Crohns Colitis.* 2019;13 Suppl 1:S537. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy222.950.
23. Piñero P, Juanola O, Gutiérrez A, Zapater P, Giménez P, Steinert A, Sempere L, Gonzalez-Navajas JM, Niess J, Francés R. IL-26 genetic polymorphisms impair cytokine response to bacterial DNA translocation and increase anti-TNF consumption in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S115–6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.202.
24. Hart A, Li K, Gasink C, Jacobstein D, Brodmerkel C. Genome-wide association study of baseline disease characteristics and response to Ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.083.
25. Buisson A, Vazeille E, Ouchchane L, Goutte M, Hugot GP, Dubois A, Minet Quinard R, Bouvier D, Bommelaer G, Barnich N. Macrophages from Crohn's disease patients showed a defect to control adherent-invasive *Escherichia coli* replication influenced by genetic host factors. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl 1:S77. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.123.
26. Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P. Association of TNF-alpha polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol.* 2005;66(1):56–9. doi: 10.1016/j.humimm.2004.10.004.
27. Cantor MJ, Nickerson P, Bernstein CN. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1134–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40979.x.
28. Cadena-Sandoval D1, Alemán-Ávila I, Barbosa-Cobos RE, Becerril-Mendoza LT, Fragoso JM, Ramírez-Bello J. Tumor necrosis factor (TNF) and TNFR1 polymorphisms are not risk factors for rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(3):227–32. doi: 10.1007/s11033-018-4155-2.
29. Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Mendoza-Rincón JF, Barbosa-Cobos RE, Sánchez-Muñoz F, Amezcua-Guerra LM, Sierra-Martínez M, Jiménez-Morales S. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus susceptibility or lupus nephritis in Mexican patients. *Immunol Res.* 2018;66(3):348–54. doi: 10.1007/s12026-018-8993-8.
30. Chen L, Huang Z, Liao Y, Yang B, Zhang J. Association between tumor necrosis factor polymorphisms and rheumatoid arthritis as well as systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(3):e7927. doi: 10.1590/1414-431X20187927.
31. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Zuñiga J, Granados J. Polymorphisms in the promoter region of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the HLA-DRB1 locus in Mexican mestizo patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett.* 2004;95(1):31–5. doi: 10.1016/j.imlet.2004.05.015.
32. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 2003;55(4):247–52. doi: 10.1007/s00251-003-0575-8.
33. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim JW, Kim CG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42(5):377–86. Korean.
34. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and - $\beta$  gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016;9:133–40. doi: 10.2147/JIR.S101225.
35. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1101–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07416.x.
36. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Inca R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, DeAngelis GL, Guagnozzi D, Basci-
- etto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annesse V; Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(2):171–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802c41f3.
37. Sýkora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazdiora P, Pozler O, Stozický F. Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):479–87. doi: 10.1097/01.mpg.0000221917.80887.9e.
38. Naderi N, Farnood A, Dadaei T, Habibi M, Balaii H, Firouzi F, Mahban A, Soltani M, Zali M. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms with Inflammatory Bowel Disease in Iran. *Iran J Public Health.* 2014;43(5):630–6.
39. Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Jahanafrooz Z, Somy MH, Khoshbaten M. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(2):108–12. doi: 10.4103/1319-3767.129475.
40. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M, Ozen SC, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):559–65. doi: 10.1080/00365520500349523.
41. Senhaji N, Serrano A, Badre W, Serbati N, Karkouri M, Zaid Y, Nadifi S, Martin J. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun.* 2016;17(1):60–5. doi: 10.1038/gene.2015.52.
42. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, Qiao TD, Li CN, Fan DM. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis.* 2005;6(4):170–4. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00226.x.
43. Cao Q, Zhu Q, Wu ML, Hu WL, Gao M, Si JM. Genetic susceptibility to ulcerative colitis in the Chinese Han ethnic population: association with TNF polymorphisms. *Chin Med J (Engl).* 2006;119(14):1198–203.
44. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunol*



genetics. 2002;53(12):1020–7. doi: 10.1007/s00251-001-0423-7.

45. Lu Z, Chen L, Li H, Zhao Y, Lin L. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion*. 2008;78(1):44–51. doi: 10.1159/000158605.

46. Han Z, Li C, Han S, Han Y, Qiu J, Shi Y, Wang J, Sun A, Ding J, Wu K, Fan D. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):159–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04340.x.

47. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Gearry RB, Barclay ML, Demmers P, McCulloch A, Han DY. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol*. 2008;14(29):4652–61. doi: 10.3748/wjg.14.4652.

## The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups

I.V. Zhilin<sup>1,2</sup> • E.Yu. Chashkova<sup>2</sup> • A.A. Zhilina<sup>3</sup> • B.S. Pushkarev<sup>3</sup> • N.S. Korotaeva<sup>2</sup>

This literature review deals with specifics of the natural course of inflammatory bowel disease (IBD) in patients from various ethnic groups and -308G/A and -238G/A promoter polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene. The search in PubMed, Medline, Elibrary.ru databases has led to identify in total 20 studies, including 2 meta-analyses, on the role of TNF- $\alpha$ -308G/A and -238G/A gene polymorphism in the etiology and pathophysiology of IBD. The TNF- $\alpha$ -308G/A polymorphism is associated with increased secretion of this proinflammatory cytokine, whereas the TNF- $\alpha$ -238G/A genotype is characterized by reduced TNF- $\alpha$  secretion. A number of studies have shown an association between TNF- $\alpha$ -308G/A gene polymorphism and severe course of IBD, requiring more active treatment of patients (cytostatics, corticosteroids, biological agents). Some investigators have found that the patients carriers of TNF- $\alpha$ -308G/A had a higher probability of surgical interventions. The association between TNF- $\alpha$ -308G/A and the phenotypic characteristics of IBD has been identified in studies performed in Europe, Asia, and Russia. The association of this polymorphism with the prevalence of ulcerative colitis has been proven in some studies, in particular, in the Asian population. Similar associations have been noted in few publications originating from Europe and North America, while some studies have found no links between TNF- $\alpha$ -308G/A, -238G/A, and

the course of IBD. TNF- $\alpha$ -238G/A gene polymorphism has not shown any significance for the prevalence and course of ulcerative colitis and Crohn's disease. One can assume that the differences in the study results arising from one and the same geographical area are related to genetic heterogeneity of the study groups, phenotypic variances between the study subjects, as well as relatively small sample sizes. Currently, the search for genetic, biochemical and other prognostic criteria for IBD course is in progress. There are studies in progress to investigate the mechanisms of transformation of the genetic information into the particulars of ulcerative colitis and Crohn's disease manifestations, with consideration of ethnicity.

**Key words:** inflammatory bowel disease, TNF- $\alpha$  gene polymorphism, ethnic groups

**For citation:** Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Pushkarev BS, Korotaeva NS. The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):548–58. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.

Received 16 July 2019; revised 12 November 2019; accepted 13 November 2019; published online 22 November 2019

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

I.V. Zhilin, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing; E.Yu. Chashkova, the paper concept, literature search and analysis, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; A.A. Zhilina, text editing; B.S. Pushkarev, data analysis, text editing; N.S. Korotaeva, literature search and analysis. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Ivan V. Zhilin** – MD, Proctologist, Surgeon<sup>1</sup>; Postgraduate student<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>  
✉ 14–411 Balyabina ul., Chita, 672000, Russian Federation. Tel.: +7 (914) 482 92 81.  
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

**Elena Yu. Chashkova** – MD, PhD, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Albina A. Zhilina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Studies and Postgraduate Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

**Boris S. Pushkarev** – Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-006X>

**Nataliia S. Korotaeva** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

<sup>1</sup>Chita Regional Clinical Hospital; 7 Kokhanskogo ul., Chita, 672038, Russian Federation

<sup>2</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

<sup>3</sup>Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo ul., Chita, 672000, Russian Federation