



Оригинальная статья

Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFA*, *IL10* у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы

Жилин И.В.^{1,2} • Чашкова Е.Ю.¹ • Жилина А.А.² • Цыремпилова А.Ч.³

Жилин Иван Валерьевич – врач-колопроктолог¹, аспирант²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>
✉ 672039, г. Чита, ул. Бабушкина, 32Б–58, Российская Федерация.
Тел.: +7 (914) 482 92 81.
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Жилина Альбина Александровна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Цыремпилова Арюна Чимитдоржиевна – врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением гастроэнтерологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2810-1113>

Актуальность. Проводимые в мире исследования генетического материала, вариантов полиморфизма и прогностических моделей генов, связанных с иммуно-ассоциированными заболеваниями, выявили различия в трансэтнических когортах населения, обуславливающие фенотипические и другие особенности течения таких заболеваний. Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое иммунное воспаление слизистой оболочки толстой кишки. При ЯК обнаружено более 100 полиморфизмов генов, ассоциированных с многофакторными интегральными взаимодействиями.

Цель – изучить полиморфизм генов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* у больных ЯК – представителей бурятской этнической группы, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.

Материал и методы. В исследование включено 49 человек: пациенты с ЯК (n=24) и здоровые добровольцы (n=25), сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности. Материалом для молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени служили образцы ДНК из лейкоцитов цельной крови.

Результаты. Различия распространения генотипов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871)* между группами не достигали статистической значимости (p > 0,05). У гомозигот *IL10(rs1800896)* GG шансы развития ЯК были выше по сравнению с носителями других полиморфных вариантов (отношение шансов (ОШ) 24; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,783–206,969; p = 0,001).

Гомозиготы AA реже встречались среди пациентов по сравнению со здоровым контролем (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,049–0,589; p = 0,004). Анализ распределения частот генотипов всех исследуемых генов с учетом клинических особенностей заболевания не показал статистически значимых результатов (p > 0,05). По результатам проведенной бинарной логистической регрессии установлено: генотип *IL10(rs1800896)* GG был предиктором ЯК с чувствительностью 96% и специфичностью 50% (AUC 0,760; 95% ДИ 0,621–0,899; p = 0,002; стандартная ошибка 0,71).

Заключение. Гомозиготный вариант *IL10(rs1800896)*GG выступает предиктором развития ЯК, а гомозиготы AA статистически значимо чаще встречаются среди здоровых лиц бурятской когорты.

Ключевые слова: язвенный колит, бурятская этническая группа, кишечный интегрин $\alpha 4\beta 7$, полиморфизм гена *ITGA4(rs1143674)*, *ITGA4(rs1449263)*, полиморфизм гена *ITGB7(rs11574532)*, полиморфизм гена *TNFA(rs1800629)*, полиморфизм гена *IL10(rs1800871)*, *IL10(rs1800896)*

Для цитирования: Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Цыремпилова АЧ. Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFA*, *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.

Поступила 16.09.2021; доработана 04.11.2021; принята к публикации 08.11.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

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

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия; 670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, Российская Федерация



Согласно современным взглядам на патогенез язвенного колита (ЯК), у пациентов разной этнической принадлежности это заболевание обусловлено сложным взаимодействием между генетикой хозяина, иммунитетом, факторами окружающей среды, кишечной микрофлорой и характеризуется иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1–4].

Среди населения азиатских стран заболеваемость ЯК ниже, чем в странах Западной Европы, Канады, Швеции, США [1, 2]. Буряты – этническая группа, относящаяся к монголоязычным народам, численностью 461 389 человек (по результатам последней переписи населения), проживает преимущественно на территории Республики Бурятия (287 тыс.), Иркутской области (77 тыс.), в том числе в Усть-Ордынском Бурятском округе (54 тыс.), и Забайкальском крае (73 тыс.), главным образом в Агинском Бурятском округе (50 тыс.) [5].

Исследования Томского НИИ медицинской генетики показали, что межпопуляционные различия бурятского населения по совокупности пяти полиморфных локусов составляют не более 1% [6]. Это указывает на отсутствие интенсивного притока генов из других популяций, то есть подтверждает значительную генетическую изолированность бурятского этноса [6]. Проведенные ранее исследования бурятской когорты пациентов говорят о наличии клинических особенностей течения ряда патологических процессов, таких как сахарный диабет 1-го типа [7], заболевания сердечно-сосудистой системы [8] и др. Учитывая многонациональный характер населения России, изучение особенностей течения заболеваний у малых этнических групп видится актуальным для нашей страны направлением, особенно в условиях персонализированной медицины.

В основе патогенеза ЯК лежит взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Важный процесс миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления обеспечивает интегрин $\alpha 4\beta 7$, состоящий из одноименных субъединиц ($\alpha 4$ -ITGA4, $\beta 7$ -ITGB7) [10]. Публикации, посвященные изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) *IL10*, *TNFA* в развитии ЯК, наиболее широко представлены в литературе, однако носят противоречивый характер. Работы, в которых проводилось исследование SNP ITGA4 и ITGB7, единичны, и в них изучали роль этих полиморфных вариантов

в патологии сердечно-сосудистой [10] и нервной систем [11]. Проведя поиск в базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, мы не обнаружили исследований по изучению связи SNP *IL10*, *TNFA*, *ITGA4*, *ITGB7* с развитием ЯК у бурят.

Цель исследования – изучить полиморфизм генов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* у больных ЯК – представителей бурятской этнической группы, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.

Материал и методы

В ретроспективное исследование с 2017 по 2020 гг. включено 49 человек бурятской национальности, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Бурятии и Забайкальского края. Набор пациентов проводился в центре воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ГБУЗ «Иркутская Ордена "Знак почета" областная клиническая больница» (г. Иркутск); в отделении гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Семашко» (г. Улан-Удэ) и в отделении колопроктологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита). В основную группу включены пациенты с ЯК ($n = 24$; средний возраст 47,5 (42,9; 49,0) года). Контроль представлен здоровыми добровольцами ($n = 25$; средний возраст 43,5 (41,7; 48,3) года), которые были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой ($p > 0,05$).

Критериями включения в исследование были установленный диагноз ЯК, возраст пациентов от 18 до 75 лет, бурятская национальность. Критериями исключения считали иную этническую принадлежность, наличие онкологических заболеваний, болезней крови, эндокринной патологии в стадии декомпенсации, воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, беременность и лактацию, детский возраст, наличие другой патологии органов желудочно-кишечного тракта, в том числе болезни Крона, недифференцированного колита.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Здоровым добровольцам группы контроля проводили следующие виды обследования: изучали лабораторные показатели крови, выполняли видеоилеокколоноскопию и видеогастроскопию для исключения патологии желудочно-кишечного тракта.



Для контроля генетической однородности групп у участников исследования уточнялось генеалогическое древо до третьего поколения. Установление диагноза, назначение терапии ЯК осуществляли согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2017 г. [12].

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови. Исследования проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «ДНК-Технология», Москва). В работе использовали стандартные наборы праймеров *ITGA4(rs1143674, rs1449263)* научно-производственной фирмы ООО «Тестген» (г. Ульяновск), *ITGB7(rs11574532)* фирмы ООО «Синтол» (г. Москва), *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* фирмы ООО «Литех» (г. Москва), согласно инструкции производителя. Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института медицинской экологии (НИИ молекулярной медицины) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (приказ № 216 от 13.09.1993).

Статистическая обработка результатов проведена согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [13]. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности распределения признака 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. В ходе статистического анализа номинальные данные описывали с указанием процентных долей и абсолютных значений. Статистический анализ значимости различий распределения номинальных показателей в исследовании проводили при помощи таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) [14]. Статистическую значимость отношения шансов (ОШ) оценивали исходя

из 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех случаях. Учитывая дихотомическое распределение зависимой переменной (наличие или отсутствие факта заболевания), связь с независимыми переменными (факторами риска) оценили при помощи бинарной логистической регрессии [15]. По результатам регрессионного анализа построена ROC-кривая с последующим определением площади под ней (AUC). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.25.0 (International Business Machines Cation, license No. Z125-3301-14, США).

Исследование спланировано и проведено согласно Хельсинкской декларации (1964 г.) и одобрено на заседании локального этического комитета ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» в 2016 г.

Результаты

Распределение частот SNP *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Различия частот распределения SNP генов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871)* между группами не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ встречаемости SNP *IL10(rs1800896)* между пациентами и контролем показал, что у гомозигот GG шансы заболевания ЯК были выше (ОШ 24; 95% ДИ 2,783–206,969; $p = 0,001$) по сравнению с носителями других полиморфных вариантов. В то же время гомозиготы AA статистически значимо реже встречались среди пациентов, чем среди здоровых добровольцев (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,049–0,589; $p = 0,004$) (табл. 1).

Согласно результатам бинарной логистической регрессии выявлено, что полиморфные варианты *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871)* не оказывали влияния на развитие заболевания. Вместе с тем обнаружено, что *IL10(rs1800896)* был фактором риска развития ЯК (табл. 2).

Исходя из результатов проведенного анализа, следует, что генотип *IL10(rs1800896)GG* был предиктором ЯК. Чувствительность данного заключения составила 96%, специфичность – 50% (AUC 0,760; 95% ДИ 0,621–0,899; $p = 0,002$; стандартная ошибка 0,71) (рисунок).



Таблица 1. Частоты распределения генотипов между группами

Ген	Генотип	Группа		Статистическая значимость
		язвенный колит (n = 24), % (абс.)	контроль (n = 25), % (абс.)	
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	TT	17 (4)	28 (7)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 p = 0,603
	TC	38 (9)	40 (10)	
	CC	45 (11)	32 (8)	
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	AA	17 (4)	12 (3)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 p = 0,603
	AG	45 (11)	52 (13)	
	GG	38 (9)	36 (9)	
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	CC	92 (22)	84 (21)	$\chi^2 = 0,670$ df = 1 p = 0,413
	CT	8 (2)	16 (4)	
<i>TNF(rs1800629)</i>	GG	88 (21)	88 (22)	$\chi^2 = 1,203$ df = 2 p = 0,548
	GA	12 (3)	8 (2)	
	AA	0 (0)	4 (1)	
<i>IL10(rs1800871)</i>	CC	92 (22)	92 (23)	$\chi^2 = 0,006$ df = 1 p = 0,966
	CT	8 (2)	8 (2/4)	
<i>IL10(rs1800896)</i>	GG	50 (12)	4 (1)	$\chi^2 = 13,793$ df = 2 p = 0,001
	GA	21 (5)	28 (7)	
	AA	29 (7)	68 (17)	

df – степень свободы, n – число обследуемых, p – уровень значимости, χ^2 – хи-квадрат Пирсона

Обсуждение

В нашем исследовании впервые изучена связь SNP *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNF α (rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* с развитием и фенотипическими особенностями ЯК у генетически однородной бурятской группы пациентов коренного населения Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края. Мы не обнаружили связи генотипов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)* с заболеваемостью ЯК, клиническими особенностями течения заболевания ($p > 0,05$). Учитывая малый размер выборки, было бы интересно подтвердить полученные данные в исследованиях с большим количеством пациентов в сравнении с другими генетически однородными этническими группами.

По данным экспериментальных исследований, утрата функции генов субъединиц $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 7$ у животных приводила к серьезным нарушениям развития лимфоидной

ткани желудочно-кишечного тракта, а также к врожденным дефектам иммунного ответа – глистным инвазиям [16]. D.A. van Heel и соавт. рассмотрели ген *ITGB7* как фактор риска развития ВЗК [17], изучив случаи семейного анамнеза ВЗК у 254 больных ЯК, 13 – недифференцированным колитом и 300 – болезнью Крона. Авторы не обнаружили связей SNP *ITGB7* ни с частотами распределения между контролем и пациентами, ни с фенотипическими проявлениями ВЗК. И в нашем исследовании распределение генотипов *ITGB7* не зависело от заболеваемости и фенотипических особенностей ЯК ($p > 0,05$).

В 2019 г. мы опубликовали обзор, в который отобрали 25 исследований, включая 2 метаанализа, посвященных изучению роли SNP *TNF α (rs1800629)* в этиологии и патогенезе ВЗК [18]. Результаты этих исследований иногда носили противоречивый характер у разных этнических групп, однако вклад данного полиморфного

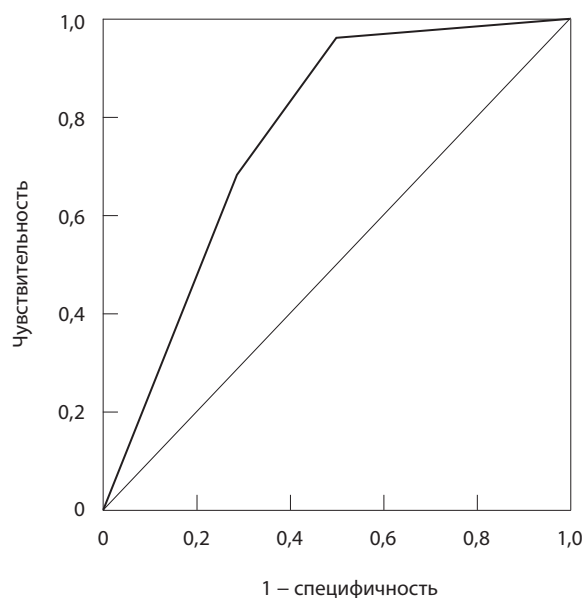


Таблица 2. Результаты логистической регрессии

Зависимая переменная	В	Ср. кв. ош.	Вальд	Exp (В)	Значение p	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	-0,622	0,544	1,309	0,537	0,253	0,185	1,558
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	0,464	0,545	0,725	1,591	0,394	0,546	4,634
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	0,583	1,130	0,266	1,792	0,606	0,195	16,431
<i>TNFA(rs1800629)</i>	-0,168	0,893	0,035	0,845	0,851	0,147	4,865
<i>IL10(rs1800871)</i>	0,757	1,229	0,379	2,132	0,538	0,192	23,710
<i>IL10(rs1800896)</i>	1,709	0,518	10,884	5,525	0,001	2,001	15,254
Константа	-1,998	1,248	2,563	0,136	0,109		

В – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии, Exp (В) – критерий значимости коэффициента В, p – уровень значимости, Вальд – значения критерия Вальда, ДИ – доверительный интервал, ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка

варианта в патогенез ВЗК несомненен. Интересно, что положительная ассоциация *TNFA(rs1800629)* с заболеваемостью ЯК доказана у жителей Восточной Азии, тогда как у европейцев и жителей Ближнего Востока она подтверждается отдельными сообщениями. Корреляция *TNFA(rs1800629)* с клиническими проявлениями не установлена ни в одной из публикаций, включенной в обзор [18]. Вместе с тем важную роль *TNFA(rs1800629)* в этиологии ЯК можно считать доказанной. Противоречивость результатов разных исследований, возможно, объясняется



ROC-кривая (чувствительность и специфичность по результатам регрессионного анализа)

генетической неоднородностью групп пациентов, поскольку в отдельных работах подбор участников осуществляли с учетом принципа этнического однообразия. 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 продолжить исследования в однородных этнических группах разных стран. Сравнительный анализ распределения генотипов *TNFA(rs1800629)* между пациентами и контролем среди выборки коренного населения в нашем исследовании не показал статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Кроме того, различия между группами с учетом фенотипических особенностей ЯК не достигали порогового уровня ($p > 0,05$).

Публикации, посвященные изучению роли *IL10(rs1800871, rs1800896)* в развитии ЯК, широко представлены в литературе, однако имеют противоречивый характер [19–21]. А. Shiotani и соавт. провели сравнение экспрессии гена *IL10* в слизистой оболочке сигмовидного отдела и прямой кишки между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами [20]. Вариант *IL10(rs1800871)* CC встречался значительно чаще среди пациентов с ЯК, чем в контроле (16 и 0% соответственно; $p = 0,007$). Авторы пришли к выводу, что *IL10(rs1800871)*CC выступает предиктором развития ЯК в японской популяции [20].

N. Ebrahimi Daryani и соавт. изучили связь между SNP *IL10(rs1800871, rs1800896)* и клиническими особенностями ВЗК на гомогенной



когорте представителей иранской популяции [21]. В работу включено 40 пациентов с болезнью Крона и 35 с ЯК. Группу контроля составили 140 здоровых добровольцев. Авторы не выявили статистически значимых различий в распределении частот аллелей, генотипов (*rs1800871* и *rs1800896*) с ЯК. S. Quiroz-Cruz и соавт. оценили роль *IL10(rs1800896)* в развитии ЯК на примере 93 пациентов с ВЗК из Мексики [19]. Контрольная группа была сформирована из 200 здоровых добровольцев. Установлено, что *IL10(rs1800896)* AG связан с повышенным риском развития ЯК ($p=0,005$). В то же время полиморфный вариант AA выступал в роли протективного генотипа ($p=0,011$ для ЯК и $p=0,0038$ для болезни Крона). Авторы пришли к выводу, что SNP *IL10(rs1800896)* принимает участие в развитии ЯК в мексиканской популяции. В нашем исследовании гомозиготы AA также достоверно чаще встречались среди здоровых добровольцев, чем в группе пациентов. При этом гомозиготный вариант GG выступал в роли фактора риска развития ЯК.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения научно-исследовательской работы «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (№ гос. регистрации 01201280993) ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ «ИНЦХТ»). Представленный к публикации материал является фрагментом диссертационной работы И.В. Жилина «Лабораторно-генетические предикторы хирургического лечения язвенного колита у европеоидов и представителей бурятской этнической группы, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края». Финансирование осуществлялось ФГБНУ «ИНЦХТ» за

счет средств на утвержденную научно-исследовательскую работу и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России – на проведение молекулярно-генетических исследований.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.В. Жилин – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Е.Ю. Чашкова – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста, редактирование

рукописи; А.А. Жилина – написание текста, редактирование рукописи; А.С. Цыремпилова – сбор материала, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Выражаем благодарность доценту кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России к.м.н. В.А. Мудрову за помощь в статистической обработке материала.

Заключение

Гомозиготный вариант *IL10(rs1800896)GG* оказался фактором развития ЯК у представителей бурятской этнической группы. SNP *ITGA4(rs1449263, rs1143674)*, *ITGB7(rs11574532)*, *IL10(rs1800871)*, *TNFA(rs1800629)* не влияли на развитие ЯК и клиническую картину заболевания. Представляется целесообразным проведение исследований биомаркеров-кандидатов активности ЯК, дальнейшее развитие современных технологий генотипирования и секвенирования с выделением генов и локусов восприимчивости с целью раскрытия ключевых позиций патофизиологии ВЗК, а также для поиска лекарственных мишеней. В настоящее время верификация SNP заданных генов остается доступной опцией, которую можно использовать в научных и практических целях для индивидуального подбора таргетной терапии. Однако внедрение полученных результатов возможно при условии проведения более масштабных исследований в генетически однородных этнических когортах. ©

Литература / References

1. Язвенный колит: клинические рекомендации [Интернет]. 2020. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb. [Ulcerative colitis: Clinical recommendations [Internet]. 2020. Russian. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb.]
2. Shi W, Zou R, Yang M, Mai L, Ren J, Wen J, Liu Z, Lai R. Analysis of Genes Involved in Ulcerative Colitis Activity and Tumorigenesis Through Systematic Mining of Gene Co-expression Networks. *Front Physiol.* 2019;10:662. doi: 10.3389/fphys.2019.00662.
3. Ledergerber M, Lang BM, Heinrich H, Biedermann L, Begeré S, Zeitz J, Krupka N, Rickenbacher A, Turina M, Greuter T, Schreiner P, Roth R, Siebenhüner A, Vavricka SR, Rogler G, Beerenwinkel N, Misselwitz B; Swiss IBD Cohort Study Group. Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease: association with single-nucleotide polymorphisms prevalent in irritable bowel syndrome and clinical management. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):53. doi: 10.1186/s12876-021-01622-x.
4. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211004493. doi: 10.1177/17562848211004493.
5. Национальный состав России 2021 (перепись 2010) [Интернет]. Доступно на: <http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii>. [National composition of Russia 2021 (2010 census) [Internet]. Russian. Available from: <http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii>.]



6. Денисова ГА. Структура генофондов этнических групп Южной и Центральной Сибири. Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2009;(3):78–85. [Denisova GA. [The gene pool structures of ethnic groups from South and Central Siberia]. Bulletin of the North-East Scientific Center, Russia Academy of Sciences Far East Branch. 2009;(3):78–85. Russian.]
7. Дедов ИИ, Колесникова ЛИ, Бардымова ТП, Прокофьев СА, Иванова ОН. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции. Сахарный диабет. 2006;9(3):2–5. doi: 10.14341/2072-0351-6166. [Dedov II, Kolesnikova LI, Bardymova TP, Prokof'ev SA, Ivanova ON. [Clinical, genetic and metabolic features of diabetes mellitus in patients of the Buryat population]. Diabetes mellitus. 2006;9(3):2–5. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-6166.]
8. Киреева ВВ, Орлова ГМ, Верлан НВ, Бессонова ЛО, Лемешко ЕХ. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):34–36. [Kireeva VV, Orlova GM, Verlan NV, Bessonova LO, Lemeshko EH. [Prognostic significance of ischemic heart disease risk factors among the ethnic group near the Lake Baikal]. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2009;90(7):34–36. Russian.]
9. Lord JD, Long SA, Shows DM, Thorpe J, Schwedhelm K, Chen J, Kita M, Buckner JH. Circulating integrin alpha4/beta7+ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype. Clin Immunol. 2018;193:24–32. doi: 10.1016/j.clim.2018.05.006.
10. Гончарова ИА, Назаренко МС, Бабушкина НП, Марков АВ, Печерина ТБ, Кашталп ВВ, Тарасенко НВ, Понасенко АВ, Барабараш ОЛ, Пузырёв ВП. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. Молекулярная биология. 2020;54(2):224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044. [Goncharova IA, Nazarenko MS, Babushkina NP, Markov AV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Tarasenko NV, Ponasenko AV, Barabarash OL, Puzryev VP. [Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction]. Molecular Biology. 2020;54(2):224–232. Russian. doi: 10.31857/S0026898420020044.]
11. Correia C, Coutinho AM, Almeida J, Lontro R, Lobo C, Miguel TS, Martins M, Gallagher L, Conroy J, Gill M, Oliveira G, Vicente AM. Association of the alpha4 integrin subunit gene (ITGA4) with autism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009;150B(8):1147–1151. doi: 10.1002/ajmg.b.30940.
12. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдуганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болыхов КВ, Валуиских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ., Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тиммербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017;1(59):6–30. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYu, Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigorev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis]. Koloproctologia (Russian Journal of Coloproctology). 2017;1(59):6–30. Russian.]
13. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. Int J Nurs Stud. 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
14. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020;(1):151–163. [Mudrov VA. [Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package]. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020;(1):151–163. Russian.]
15. Мудров ВА. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020;(2):177–190. [Mudrov VA. [Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package]. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020;(2):177–190. Russian.]
16. Etzioni A, Harlan J. Adhesion molecules and leukocyte adhesion defects. In: Smith E, Puck J, Ochs H (eds). Primary Immunodeficiency Diseases, a Molecular and Genetic Approach. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 435–452.
17. van Heel DA, Carey AH, Jewell DP. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. Genes Immun. 2001;2(8):455–460. doi: 10.1038/sj.gene.6363810.
18. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарев БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNFα в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):548–558. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067. [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):548–558. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.]
19. Quiroz-Cruz S, Posada-Reyes B, Alatorre-García T, Del Real-Calzada CM, García-Samper J, Escobar-Gutiérrez A, Vázquez-Chacón CA, Martínez-Guarneros JA, Cruz-Rivera M, Vaughan G, Fonseca-Coronado S. Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(1):10–16. doi: 10.1097/MEG.0000000000001540.
20. Shiotani A, Kusunoki H, Kimura Y, Ishii M, Imamura H, Tarumi K, Hanabe N, Kamada T, Hata J, Haruma K. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2013;58(8):2314–2323. doi: 10.1007/s10620-013-2677-y.
21. Ebrahimi Daryani N, Saghazadeh A, Moosavi S, Sadr M, Shahkarami S, Soltani S, Farhadi E, Rezaei N. Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease. Immunol Invest. 2017;46(7):714–729. doi: 10.1080/08820139.2017.1360343.



ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 genes polymorphisms in the ethnic Buryat patients with ulcerative colitis

I.V. Zhilin^{1,2} • E.Yu. Chashkova¹ • A.A. Zhilina² •
A.Ch. Tsyrempilova³

Background: Worldwide studies of genetic material, polymorphisms and prognostic gene models for immune-associated disorders have established differences in trans-ethnic population cohorts, which determine phenotypic and other characteristics of the course of these diseases. Ulcerative colitis (UC) is a chronic immune inflammation of the colon mucosa. More than 100 gene polymorphisms associated with multiple integrated cross-talks have been discovered.

Aim: To study the *ITGA4*, *ITGB7*, *TNF α* , *IL10* genes polymorphisms in patients with ulcerative colitis belonging to the Buryat ethnic group and living in Irkutsk region, Buryat Republic and Transbaikalia territory.

Materials and methods: The study included a total of 49 subjects, 24 of them being UC patients and 25 healthy volunteers, compatible in gender, age and ethnic background. The molecular genetic analysis by real time polymerase chain reaction was performed with DNA samples from whole peripheral blood leucocytes.

Results: The differences in the prevalence of the *ITGA4(rs1143674)*, *rs1449263*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNF α (rs1800629)*, and *IL10(rs1800871)* genotypes were non-significant ($p > 0.05$). The *IL10(rs1800896)* GG homozygote patients had higher odds ratio (OR) for UC compared to the carriers of other polymorphisms (OR 24; 95% confidence interval (CI) 2.783–206.969; $p = 0.001$). The AA homozygote type was less frequent among UC

patients compared to healthy volunteers (OR 0.17; 95% CI 0.049–0.589; $p = 0.004$). The analysis of genotype frequency distribution of all studied genes including clinical characteristics of the disease showed no significant results ($p > 0.05$). The binary logistic regression analysis has shown that *IL10(rs1800896)GG* was an UC predictor with sensitivity of 96% and specificity of 50% (AUC 0.760; 95% CI 0.621–0.899; $p = 0.002$; standard error 0.71).

Conclusion: The GG genotype of *IL10(rs1800896)* is a UC predictor, whereas the AA genotype is significantly more prevalent among healthy subjects of the Buryat cohort.

Key words: ulcerative colitis, Buryat ethnic group, intestinal integrin $\alpha 4\beta 7$, *ITGA4(rs1143674)*, *ITGA4(rs1449263)* gene polymorphism, *ITGB7(rs11574532)* gene polymorphism, *TNF α (rs1800629)* gene polymorphism, *IL10(rs1800871)*, *IL10(rs1800896)* gene polymorphism

For citation: Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Tsyrempilova ACh. *ITGA4*, *ITGB7*, *TNF α* , *IL10* genes polymorphisms in the ethnic Buryat patients with ulcerative colitis. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(7):469–476. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.

Received 16 September 2021; revised 4 November 2021; accepted 8 November 2021; published online 16 November 2021

Ivan V. Zhilin – Coloproctologist¹, Postgraduate Student²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

✉ 32B–58 Babushkina ul., Chita, 672039, Russian Federation. Tel.: +7 (914) 482 92 81.
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Coloproctologist, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Albina A. Zhilina – MD, PhD, Gastroenterologist, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Aryuna Ch. Tsyrempilova – Gastroenterologist, Head of Department of Gastroenterology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2810-1113>

Funding

The study was performed as a part of the Research Project “Biomedical technologies for prevention and treatment of organ insufficiency in reconstructive and reparative surgery” (the state registration number 01201280993) by the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. The manuscript is a fragment of the MD thesis by I.V. Zhilin “Laboratory genetic predictors of surgical intervention for ulcerative colitis in Caucasian patients and Buryat ethnic group patients living in Irkutsk region, Republic of Buryatia and Transbaikalia Region”. The study was financed by the above mentioned institution from the research budget and by Chita State Medical Academy for molecular genetic studies.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

I.V. Zhilin, the study concept and design, data collection, management and analysis, statistical analysis, text writing; E.Yu. Chashkova, the study concept and design, data collection, text writing and editing; A.A. Zhilina, text writing and editing; A.Ch. Tsyrempilova, data collection, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

We would like to acknowledge V.A. Mudrov, MD, Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology of the Medical and Stomatological Faculties of Chita State Medical Academy for his assistance in the statistical analysis.

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

² Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo ul., Chita, 672000, Russian Federation

³ N.A. Semashko Republican Clinical Hospital; 12 Pavlova ul., Ulan-Ude, 670047, Russian Federation