



**Канд. мед. наук О.А. Кир'ян**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава  
Кафедра сімейної медицини і терапії

## Оптимізація діагностичного пошуку хворих із неспецифічним виразковим колітом

Звпевненістю можна сказати, що майбутнім сучасної медицини являється профілактика захворювань, що базується на своєчасному прогнозуванні та попередженні виникнення хвороб. Одним із профілактичних напрямків є предиктивна медицина, що ґрунтується на всебічному аналізі поліморфізму генів людини та їх взаємодії з навколишнім середовищем [1]. Глибоке вивчення генетичних маркерів дозволяє визначити групи осіб із схильністю до розвитку захворювання, передбачити перебіг та спрогнозувати появу загрозливих ускладнень, в подальшому поліпшити лікувальні та профілактичні заходи у пацієнтів. Генетичні фактори складають не менше 20% серед причин виникнення хвороб за даними ВООЗ і лише у 7—8% населення світу здоров'я визначається медичною допомогою. Для запальних захворювань кишечника (ЗЗК), що займають в гастроентерології провідні позиції по тяжкості перебігу, частоті ускладнень і втраті працездатності пацієнтів частіше молодого віку, своєчасне виявлення генетичних маркерів хвороби є досить актуальним сьогодні.

Поширеність, також як і захворюваність ЗЗК в різних регіонах світу, має досить широкий діапазон [12]. Захворюваність на неспецифічний виразковий коліт (НВК) виявляється в 8-12 випадків на 100 тис. жителів, поширеність в 40-117 на 100 тис. жителів. Хвороба Крона (ХК) зустрічається значно рідше, і виявляється в 2-4 випадках на 100 тис. жителів, поширеність в 30-50 на 100 тис. жителів [2].

В Україні статистичні показники дещо відрізняються від світових і складають при НВК-захворюваність 2,9-3,6 (ХК в 0,4-0,9 випадках) на 100 тис. населення, поширеність 24,7—32,5 (ХК 4,6—5,8 випадків) на 100 тис. жителів згідно даних Центру медичної статис-

тики МОЗ України за 2014—2016 роки, що можливо пов'язано з діагностичними помилками лікарів і низьким зверненням пацієнтів за медичною допомогою.

Серед сучасних науковців відсутня єдина думка про причини виникнення та прогресування ЗЗК. У патогенезі даної групи захворювань основними напрямками розвитку є спадкова схильність, імунологічні механізми, зміни мікрофлори кишечника, алергічні, психогенні фактори, інфекційний вплив та ін. Тому ЗЗК — це мультифакторні захворювання, що часто мають коморбідний перебіг, на розвиток яких модифікуючи впливають генетичні фактори і зовнішнє середовище [4].

Спадкова схильність до захворювань частіше всього у практичній медицині асоціюється із поняттям мутації. Однак мутація — це люба зміна послідовності ДНК, незалежно від впливу на життєздатність та локалізацію. В свою чергу мутації підрозділяють на геномні, які виникають при зміні кількості хромосом, за рахунок порушення їх розходження при поділі, хромосомні, що з'являються при внутрішньо та міжхромосомних перебудовах, та генні. Сучасні дослідження найбільшу увагу приділяють генним мутаціям, що забезпечують внутрішньо та міжвидову різноманітність, та утворюються при нуклеотидних замінах.

Говорячи про роль генетичної схильності до ЗЗК [3], найчастіше ми говоримо про одонуклеотидні заміни — поліморфізми — Single Nucleotide Polymorphism (SNP), які становлять близько 90% всіх відомих варіацій поліморфізмів, не призводять до помітних порушень функцій в організмі і не змінюють послідовності в ДНК. SNP виникає в результаті точкових мутацій і може впливати на експресію

генів у всіх частинах геному, сприяючи появі алельних поліморфізмів. Саме різні SNP можуть бути причиною розвитку безліч як моногенних, так і мультифакторних захворювань, коморбідних патологій, визначати індивідуальні особливості перебігу хвороби, в подальшому — прогноз захворювання [8].

Відповідно різноманітних даних наукових досліджень, відомо про вплив більше 160 поліморфізмів генів на розвиток ЗЗК [15]. Серед цих поліморфізмів переважають, в першу чергу, SNP генів, які відповідають за своєчасну адекватну імунну відповідь організму на вплив зовнішнього середовища та цілісність слизової оболонки кишечника.

При дослідженні генетичної схильності у пацієнтів із ЗЗК увагу багатьох дослідників привернули SNP генів, що відповідають за рецептори, які запускають імунні реакції у відповідь на різні патогенні компоненти — сигнальні паттерн рецептори. Перші докази впливу генетичного поліморфізму сигнальних паттернрозпізнаючих систем на розвиток ЗЗК були отримані в 2001 році при вивченні гена NOD2 / CARD15, який відповідає за розпізнавання внутрішньоклітинних патогенів, регулює запальні реакції при активації ядерного чинника — NF —  $\kappa$ B, впливає на сигнальні шляхи та явища апоптозу клітин. У таких SNP гена NOD2/CARD15, як 2104 C/T, 2722 G/C, G908R, Leu3020fsinsC, що зустрічаються не більше ніж у 5% населення Європи, виявили взаємозв'язок з розвитком ХК [6], однак на виникнення НВК вони не мали істотного впливу. Дані поліморфізми пов'язують із близько 30% випадків генетичної схильності до ХК та в 10-30% всіх обстежених хворих на ХК, ці зміни являються гетерозиготами по одній із однонуклеотидних замінів. Цікаво те, що мешканці Японії, Китаю, Кореї, афроамериканці не мають такої схильності.

Багато авторів виявили взаємозв'язок розвитку ЗЗК із SNP генів толлподібних рецепторів (TLR) [7,13], які першими реагують на чужорідні агенти та розташовуються на апікальній мембрані епітелію товстої кишки. Так, підтверджено ризик виникнення ЗЗК із поліморфізмами Asp299Gly, Thr399Ile гена TLR 4. Інші дослідники виникнення цих амінокислотних поліморфізмів пов'язували зі стриктурними ускладненнями при ХК. Крім цього доведено, що поліморфізм гена TLR 4 Asp299Gly змінює стійкість макроорганізму до грамнегативних бактерій, тим самим сприяючи виникненню дисбіозу, який часто супроводжує ЗЗК і ускладнює перебіг даних захворювань. Поява SNP в гені TLR 2 змінює сприйнятливості епітелію товстої кишки до інфекційних агентів [9]. Поліморфізм Arg753Gln в гені TLR 2 збільшує схильність до появи ускладненого перебігу інфекцій аж до виникнення септичних ускладнень. SNP Arg392Stop в гені TLR5 і Ser249Pro в гені TLR 6 також пов'язують з виникненням ЗЗК з урахуванням певного впливу на відповідь організму щодо бактеріальних чинників.

Таким чином, SNP TLR може ініціювати структурні зміни клітин і модифікувати запальні реакції слизової оболонки кишечника, тим самим впливаючи на розвиток і перебіг органічної патології. Своєчасне

виявлення поліморфізму генів TLR може допомогти в корекції лікування, прогнозуванні захворювання, покращуючи якість життя пацієнта.

У розвитку ЗЗК доведена роль SNP генів, які відповідають за секрецію цитокінів [10,16]. Цитокіни, які є низькомолекулярними білками і мають широкий спектр біологічних ефектів, забезпечують локальні взаємодії клітин імунної системи зі специфічними клітинними рецепторами. При наявності генетичних змін, що відповідають за секрецію таких цитокінів, як TNF —  $\alpha$ , ІФН —  $\gamma$ , трансформуючого фактора росту (TGF —  $\beta$ ), IL 1 $\beta$ , IL 5, IL 6, IL 8, IL 10, IL 13, IL 17, IL 22, може змінюватися структура епітеліального бар'єру. Надалі такі порушення, можуть сприяти проникненню патогенних мікроорганізмів в епітеліоцити і бути причиною появи запальних або проліферативних змін у кишечнику. Так доведено, що поліморфні варіанти SNP гену IL 1 $\beta$ , мають вплив на підсилення продукції цитокіна IL 1 як у гомозиготних так і у гетерозиготних осіб. В подальшому, порушення вироблення цитокіна IL 1 впливає на гостру фазу запалення, та синтез IL 2, 3, 6, TNF —  $\alpha$ , та активність Т і В лімфоцитів, що призводить до змін проникності в судинній стінці у відповідь на цитотоксичний та бактерицидний вплив у кишечнику.

Поява алельного поліморфного варіанту гену IL 6 може бути початком виникнення запалення та патологічної імунної відповіді на подразники в слизовій оболонці кишечника [5]. SNP гену TGF —  $\beta$ , що контролює проліферацію, диференціювання клітин, може впливати на загоєння ран, імунологічну толерантність та моделювати запалення в кишечнику. Виникнення SNP гену IL 10, який відповідає за синтез протизапальних цитокінів, може призводити до дисбалансу у цитокінах, змінювати клітинний імунітет, подавляти антиген ознаямчу функцію макрофагів та дендритних клітин. Деякі автори, розглядають патогенез ЗЗК як дисбаланс у роботі протизапальних цитокінів IL 10 та TGF —  $\beta$  [11,14]. Тому в лікуванні хворих на ЗЗК особливу увагу приділяють протизапальній терапії, яка може вплинути не тільки на саме запалення, але і в подальшому попередити розвиток прогресування хвороби, виникнення ускладнень, не дивлячись на генетичну схильність до захворювання.

**Мета дослідження:** вивчити особливості частоти та взаємозв'язку деяких однонуклеотидних поліморфізмів генів (SNP) з розвитком та перебігом неспецифічного виразкового коліту.

Для визначення можливого впливу SNP на схильність до розвитку НВК, проаналізовано виявлення частоти генотипів і алелей поліморфних варіантів генів IL1 (T-31C), IL1 (T-511C), IL6 (C-174 G), IL10 (592C> A), IL10 (C-819T), IL10 (G-1082A) Tlr2 (Thr399ile), Tlr4 (Thr399ile), Tlr4 (Asp299Gly) у 71 хворого на НВК (середній вік — 39,3  $\pm$  3,8 року), які знаходились на лікуванні у Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М. В. Скліфосовського. Випадкова вибірка з 48 здорових осіб (середній вік — 32,6  $\pm$  3,9 року) складала контрольну групу. Серед пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника жінки склали 32 (45,1%) пацієнти, чоловіки — 39 (54,9%)

хворих. Найбільш часто початок захворювання виявлявся у віці 18-43 років — 56 (78,9%) пацієнтів, тривалість хвороби частіше коливалася від 5 до 10 років — 31 (43,7%) пацієнт. Діагноз підтверджувався як клінічно, так і обов'язково проводилися інструментальні та морфологічні дослідження. Найбільш часто серед обстежених хворих виявлено ураження лівих відділів товстої кишки — 40 (56,3%) хворий. Переважали хворі із легким ступенем активності процесу — 37 (52,1%) пацієнтів та середнього ступеню важкості — 24 (33,8%) хворих. Достовірно рідше зустрічалась важка ступінь активності захворювання — 10 (14,1%) хворих ( $p < 0,05$ ).

Методика полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) використовувалась для виділення SNP. ДНК виділялась методом фенольно-хлороформно екстракції та промивалася 70% розчином етилового спирту. В подальшому проводилося розчинення в деіонізованій воді, після підсушування на повітрі, відбувалося зберігання ДНК при температурі  $-20^{\circ}$ . За допомогою ПЛР проводилася ампліфікація послідовностей, на термоциклері Research PCR Thermal Cycler (Corbett, Австралія), використовуючи набори для генотипування «Літех» (Росія), відповідно до інструкції. Для аналізу отриманих даних ампліфікації використовували електрофорез в 2% агарному гелі, який фарбували бромистим етидієм, для сканування використовувалася УФ-трансілюмінатор.

Для пошуку взаємозв'язку SNP генів з розвитком НБК, проведено аналіз частоти виявлення дикого типу поліморфного варіанту генів, гетерозиготного та гомозиготного поліморфізму. В подальшому для більш детального аналізу виявлених відхилень, використовувалася мультиплікативна модель у випадках дотримання рівноваги Харді-Вайберга при аналізі частоти алелей і загальна модель успадкування при аналізі частоти генотипів, коли рівновага була відсутня. Статистичний аналіз проводили використовуючи пакет стандартних програм для статистичного аналізу EXCEL, для визначення достовірності отриманих результатів в групах застосовували критерій  $t$  — Стюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналізуючи частоту виявлення одонуклеотидних поліморфізмів генів, що регулюють роботу та продукцію прозапальних цитокінів (IL1 (T-31C), IL1 (T-511C), IL6 (C-174 G)), достовірної різниці у групі з НБК та здорових осіб виявлено не було, на відміну від SNP гену IL10, що відповідає за протизапальну активність цитокінів. Так варіант поліморфізму гену IL10 (G-1082A), дикого типу — A/A, виявлявся достовірно частіше у хворих на НБК — 21 (29,6%), чим у здорових — 2 (4,2%) осіб ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

Гетерозиготний поліморфізм гену IL10 (G-1082A) у хворих на НБК зустрічався дещо рідше — 45 (63,4%), чим у здорових осіб — 42 (87,5%), гомозиготний поліморфізм виявлено з однаковою частотою. Достовірної різниці серед інших SNP поліморфізмів гену IL10 (592C> A), (C-819T) у обстежених хворих не визначалося. Виявлення достовірно частіше дикого типу поліморфізму IL10 (G-1082A) у хворих на НБК,

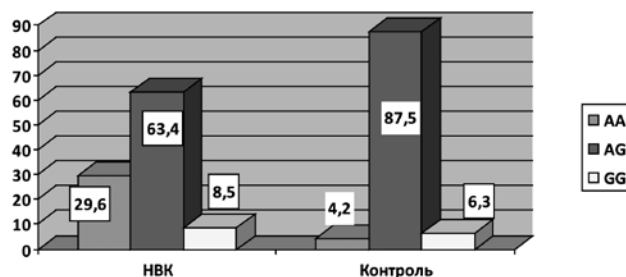


Рис. 1. Частота виявлення SNP гену IL 10 (G1082A) у хворих на НБК

може бути підтвердженням спадкової схильності хворих до підвищеної гіперреактивної запальної відповіді на різні подразники, включаючи дисбіотичні порушення та інфекційні агенти, та в подальшому може провокувати розвиток хронізації запального процесу.

При аналізі SNP генів толлподібних рецепторів, що приймають участь у появі та регуляції запальної відповіді на порушення мікробіоти, розпізнаванні патогенів, особливу увагу у дослідженні приділили частоті виявлення поліморфізмів генів Tlr2 і Tlr4. Відповідно отриманих даних (рис. 2), достовірно частіше виявлено SNP гену Tlr4 (Thr399ile), дикий тип C/C — 62 (87,3%) у хворих на НБК (31 (64,6%) — здорові особи) ( $p < 0,05$ ).

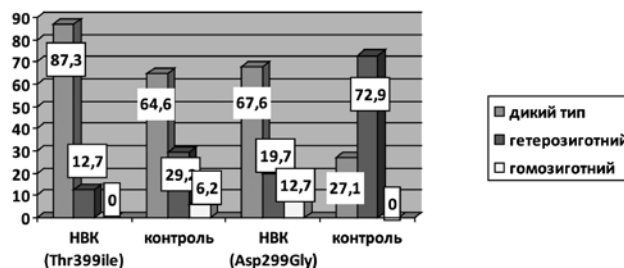


Рис. 2. Частота виявлення SNP генів Tlr4 (Thr399ile), Tlr4 (Asp299Gly) у хворих на НБК

Такі ж результати отримані і при аналізі дикого поліморфізму гену Tlr4 (Asp299Gly). У хворих на НБК достовірно частіше виявлено дикий генотип A/A — 48 (67,6%), в порівнянні із контрольною групою — 13 (27,1%) ( $p < 0,02$ ). Частота гетерозиготного та гомозиготного SNP гену Tlr4 (Thr399ile) достовірно не відрізнялися у пацієнтів із НБК та контрольної групи. Гетерозиготний одонуклеотидний поліморфізм Tlr4 (Asp299Gly) A/G визначався достовірно рідше в групі пацієнтів на НБК — 14 (19,7%) хворих (35 (72,9%) — контрольна група відповідно) ( $p < 0,05$ ). Гомозиготний SNP гену Tlr4 (Asp299Gly), що може прогнозувати більш виражені зміни у хворих, визначався тільки при НБК — 6 (11,3%) хворих ( $p < 0,05$ ). Достовірної різниці у пацієнтів із НБК та контрольною групою при аналізі SNP гену Tlr2 (Thr399ile) не виявлено.

Для підтвердження отриманих результатів та повноцінного аналізу виявлення можливої взаємодії розвитку НБК з варіантами генетичних одонуклеотидних поліморфізмів, проведено підрахунок відпо-

відності отриманих даних рівновазі Харді-Вайберга (тест  $\chi^2$  при рівні значущості  $df = 1$ ), що дозволить використати для аналізу мультиплікативну модель наслідування, яка виявляє асоціацію хвороби із частотою алелей. При оцінці відповідності рівноваги Харді-Вайберга розподілу частоти асоціацій алелей, для деяких SNP генів не було виявлено підтвердження в досліджуваній і контрольній групах. Згідно з отриманими даними, в контрольній групі не виявлялась відповідність рівновазі Харді-Вайберга для SNP генів IL10 (C-819T), IL10 (G-1082A), Tlr4 (Asp299Gly), в групі пацієнтів з НБК для SNP генів IL10 (G-1082A), Tlr4 (Asp299Gly). Для виявлення можливого взаємозв'язку даних SNP генів з розвитком НБК використали загальну модель успадкування, що враховує частоту генотипів.

Відповідно мультиплікативної моделі успадкування, за нашими даними виявлено асоціацію частот алелей генів з НБК по SNP генів IL1 (T-31C), IL1 (T-511C), IL10 (592C>A), Tlr4 (Thr399ile). У пацієнтів з НБК визначався взаємозв'язок із частотою алелей SNP варіантів генів, відповідальних за стабільність епітелію товстої кишки і регуляцію вироблення цитокінів. Асоціація захворювання виявлялась по мультиплікативній моделі успадкування для заміни: в SNP гена IL1 (T-31C) алелі T:  $\chi^2 = 3,92$ ,  $p < 0,05$ ; SNP гена IL1 (T-511C) алелі C:  $\chi^2 = 3,71$ ,  $p < 0,05$ ; в SNP гена IL10 (592C>A) алелі C:  $\chi^2 = 4,43$ ,  $p < 0,04$ ; SNP гена Tlr4 (Thr399ile) алелі C:  $\chi^2 = 8,45$ ,  $p < 0,004$ , порівнюючи із контрольною групою здорових осіб. Дані генетичні зміни підтверджують вплив цитокінового дисбалансу на розвиток і перебіг НБК, прогнозують можливість більш важкого і ускладненого перебігу хвороби. Виявлення взаємозв'язку пацієнтів із НБК з SNP гену Tlr4 (Thr399ile) — алель C, підтверджує можливість впливу дисбіотичних порушень на розвиток захворювання, в подальшому являючись причиною неадекватної відповіді на призначену терапію.

При аналізі отриманих даних відповідно загальної моделі успадкування у хворих з НБК, асоціативний зв'язок виявлено з 3-ма однонуклеотидними замінами. Найбільш глибокий асоціативний ризик розвитку НБК визначався при носійстві SNP поліморфізму в гені Tlr4 (Asp299Gly). Порівнюючи із контрольною групою, у пацієнтів переважав поліморфізм гомозиготного генотипу G/G SNP гена Tlr4 (Asp299Gly):  $\chi^2 = 31,98$ ,  $p < 0,05$ , OR = 13,55, 95% CI: 0.74 — 247.18), що також може свідчити про зв'язок даного поліморфізму з ризиком розвитку НБК, підтверджувати вплив стабільності мікробіоти на перебіг захворювання, появи можливої схильності до дисбіотичних порушень кишечника.

Крім цього, у хворих з НБК виявили домінування дикого гомозиготного генотипу A/A в гені IL10 (G1082A) :  $\chi^2 = 10,21$ ,  $p < 0,006$ , OR = 6,63, 95% CI: 1.79 — 24.50. Отримані результати аналізу виявили

асоціацію ризику розвитку НБК при носійстві SNP заміни в гені Tlr4 (Thr399ile), дикий тип генотипу C/C ( $\chi^2 = 8,30$ ,  $p < 0,02$ , OR = 3,82, 95% CI: 1.43 — 10.21), при чому з даним поліморфізмом взаємозв'язок відбувався і по частоті алелей.

Для виявлення можливого впливу однонуклеотидних поліморфізмів генів на перебіг захворювання, проаналізовано частоту виявлення SNP генів в залежності від активності НБК з урахуванням індексу клінічної активності по Мейо, де враховували частоту випорожнень, наявність кровотечі із прямої кишки, оцінювали стан слизової оболонки товстої кишки ендоскопічно, враховували стан хворого, в залежності від оцінки лікаря. При виявленні активності перебігу захворювання від 0 до 5 балів по Мейо, важкість хвороби оцінили від стану ремісії (0 балів) до легкої форми (5 балів) у 37 хворих (52,1%). Стан хворих на НБК як середньо важкий та важкий оцінили при виявленні від 6 до 12 балів — у 34 (47,9%) хворих (рис. 3).

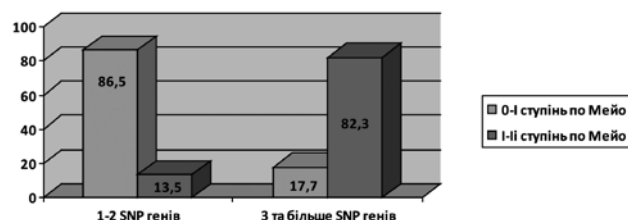


Рис. 3. Частота виявлення SNP генів у хворих на НБК в залежності від активності перебігу захворювання (по Мейо)

Як видно на представленому рисунку, серед хворих на НБК, що мали середньо важку та важку ступінь активності по Мейо, достовірно частіше виявляли хворих із 3-ма та більше SNP генів — 28 (82,3%) хворих ( $p < 0,05$ ). Крім того, виявляли комбінацію поліморфізмів як генів, що відповідають за реагування цитокінів, так і мікробіотичну стабільність та цілісність слизової оболонки товстої кишки. Гомозиготний SNP гену Tlr4 (Asp299Gly) виявлено тільки у хворих із важким ступенем перебігу НБК, який завжди комбінувався із другими поліморфізмами.

### Висновки

Таким чином, у пацієнтів з НБК виявлено асоціативні зв'язки розвитку захворювання із частотою гомозиготного генотипу G/G SNP гена Tlr4 (Asp299Gly) і дикого генотипу генів IL10 (G1082A) (A/A) та Tlr4 (Thr399ile) (C/C). Крім того, у хворих на НБК зв'язок виявлявся із SNP генів IL1 (T-31C) — алель T, IL1 (T-511C) — алель C, IL10 (592C>A) — алель C, Tlr4 (Thr399ile) — алель C. У пацієнтів із важким та середньо важким перебігом НБК частіше виявляли асоціацію із більше ніж 3-ма однонуклеотидними поліморфізмами генів, що можливо мало суттєвий вплив на перебіг захворювання та відіграло визначальний зміст у подальшому прогнозі хвороби.

## Список використаної літератури

1. Баранов В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предиктивная персонализированная медицина / В. С. Баранов // Экологическая генетика. — 2011. — Т. IX, №3. — С. 3—14.
2. Вдовиченко В.І., Нагурна Я.В. Запальні захворювання кишки (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт): поширеність, чинники ризику, клінічні форми / В. І. Вдовиченко, Нагурна Я.В. // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — №6 (68). — С. 107 — 111.
3. Дорофеев А.Э., Кирьян Е.А. Некоторые генетические предикторы развития патологии кишечника / А. Э. Дорофеев, Е. А. Кирьян // Світ медицини і біології. — 2014. — №4(47). — С. 31—34.
4. Bank S., Skytt Andersen P., Burisch J. et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKB1A, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort // PLoS One. — 2014. — Vol 9 (6). 98815.
5. Cantor M.J., Nickerson P., Bernstein C.N. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100 (5). — P. 1134—1142.
6. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later // Inflamm Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16(9). — P. 1583—1597.
7. Cheng Y, Zhu Y, Huang X, et. al. Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis // PLoS One. — 2015. — Vol. 10 (5). 0126803.
8. Cleynen I, Boucher G, Jostins L. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study // The Lancet. — 2016. — Vol. 387(10014). — P. 156-167.
9. Fava, F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend or foe? // World J Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (5). — P. 557—566.
10. Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho J K. Immunoregulatory pathways involved in inflammatory bowel disease // Inflamm Bowel Dis. — 2015. — Vol. 21(9). — P. 2188 — 2193.
11. Múzes G., Molnár B., Tulassay Z. et al. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases // World J Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18 (41). — P. 5848—5861.
12. Ng S.C, Shi H.Y, Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // The Lancet. — 2018. — Vol. 390 (10114). — P. 2769—2778.
13. Senhaji N., Diakité B., Serbati N., et. al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: New data and a meta-analysis // BMC Gastroenterology. — 2014. — Vol. 14. — p. 206.
14. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 140 (6). — P. 1756—1767.
15. Liu T.C, Stappenbeck T.S. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. — 2016. — Vol. 11. — P. 127—148.
16. Zhu H., Lei X., Liu Q., et. al. Interleukin-10 — 1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects // Cytokine. — 2013. — Vol. 61 (1). P. 146 — 153.

## Оптимизация диагностического поиска пациентов с неспецифическим язвенным колитом

Кандидат мед. наук Е.А.Кирьян

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

В статье представлен современный взгляд на роль генетических маркеров в развитии неспецифического язвенного колита, течения заболевания и возможного возникновения осложнений. Определено влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов на иммунный ответ организма и целостность слизистой оболочки толстой кишки, учитывая воздействие внешней среды у больных с неспецифическим язвенным колитом. У больных с неспецифическим язвенным колитом выявлены ассоциативные связи развития заболевания с однонуклеотидными полиморфизмами генов Tlr4, IL10, IL1. У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением колита чаще выявляли ассоциацию с более чем 3-мя однонуклеотидными полиморфизмами генов.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, генотип, аллель, однонуклеотидный полиморфизм генов.

## Optimization of the diagnostic search of patients with ulcerative colitis

PHD E.A.Kyrian

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

This article presents a modern view of the genetic marker role in the progression of chronic ulcerative colitis, its course and complications. The influence of the single nucleotide polymorphism on the immune response and integrity of the intestine mucous membrane in patients with chronic ulcerative colitis was defined, considering the external environment. In patients with chronic ulcerative colitis associative links of the disease progression and single nucleotide polymorphisms Tlr4, IL10, IL1 were determined. Most frequently an association with more than three single nucleotide polymorphisms of genes was detected in patients with serious and moderate chronic ulcerative colitis.

**Key Words:** ulcerative colitis, genotype, allele, single nucleotide polymorphism of genes.

Контактна інформація: Кир'ян Олена Анатольевна — к. мед. н., УМСА, м Полтава, асистент, кафедра сімейної медицини та терапії; тел.: +380954503535, e-mail: hel\_kirjan@i.ua.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2018 р.