

Д. А. Кузнецова<sup>1</sup>, М. В. Мерзляков<sup>1</sup>, А. С. Разумов<sup>2</sup>

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

D. A. Kuznetsova, M. V. Merzlyakov, A. S. Razumov

### MOLECULAR GENETIC PROGNOSIS ASSESSMENT OF NON-SPECIFIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES SURGICAL TREATMENT

<sup>1</sup>ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Кемерово

В работе представлены результаты патогенетической, клинико-диагностической и прогностической значимости нуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника для оценки прогноза оперативного лечения. Установлено, что наиболее перспективными являются нуклеотидные полиморфизмы генов *NOD2* и *TNF-α*, выявление которых позволит объективно прогнозировать необходимость и эффективность хирургического вмешательства, в том числе послеоперационных рецидивов при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника.

**Ключевые слова:** *NOD2*, *TNF-α*, Болезнь Крона, язвенный колит, хирургическое лечение.

This work presents the results of pathogenetic, clinical diagnostic and prognostic significance of genes' nucleotide polymorphism connected with nonspecific inflammatory bowel disease for the surgery prognosis evaluation. It is determined that the most perspective are nucleotide polymorphism of genes *NOD2* and *TNF-α*. The identification of those genes' nucleotide polymorphism will afford to forecast objectively the necessity and effectiveness of surgery including surgical recurrence at inflammatory bowel diseases.

**Key words:** *NOD2*, *TNF-α*, Crohn's disease, ulcerative colit, surgery treatment.

УДК 616.34-002-039-089.17:577.2

#### ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности диагностики, профилактики и лечения неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (НВЗК), а именно болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК), является одной из актуальных задач гастроэнтерологии [1]. Отсутствие однозначного представления об этиологии и патогенезе НВЗК приводит к поздней диагностике этих заболеваний и, соответственно, к неадекватным и малоэффективным профилактике и лечению и в конечном итоге быстрому снижению качества жизни, тяжелым осложнениям, инвалидизации и летальным исходам. Ситуация усугубляется тем, что, несмотря на разработку разнообразных методов диагностики, прогнозирования и профилактики НВЗК, практически во всех странах усиливается тенденция к увеличению показателей заболеваемости и распространенности БК и ЯК. В частности, в Норвегии отмечено 3-кратное увеличение количества случаев

ЯК и 3–5-кратное – БК в период с 1946 по 1969 г. (табл. 1). Следующий резкий скачок ежегодного прироста случаев ЯК с 3,9 до 10,0 и БК с 1,2 до 3,5 на 100 тыс. населения выявлен в 1976–1986 гг. В дальнейшем темпы ежегодного прироста случаев ЯК и БК хотя и замедлялись, но тенденция постоянного роста этой патологии сохраняется до настоящего времени [2, 3]. Более того, растет заболеваемость и в странах, в которых ранее она считалась низкой – Японии, Южной Кореи, Сингапуре, Индии и странах Латинской Америки. По материалам, представленным на 1-м международном совещании по НВЗК (Мадрид, 2000), в следующие десятилетия прогнозируется «эпидемия» НВЗК в Восточной Европе (в том числе в России) и Азии [4, 5]. В частности, в Московской области и Северо-Западном федеральном округе в период 1996–2000 гг. распространенность ЯК соответствовала самым низким показателям в южных европейских странах (Италия, Испания, Португалия и др.), а заболеваемость значительно ниже (табл. 2, 3),

показатели БК намного ниже, но соответствуют ранним европейским данным [6].

Результаты проведенного исследования показывают, что в Кузбассе распространенность и заболеваемость НВЗК соответствует таковым показателям в Европе (табл. 1, 2). В гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ «Кемеровская

областная клиническая больница» с 2006 г. создан и постоянно пополняется регистр пациентов с НВЗК. На данный момент он включает более 600 человек. За период 2006–2011 гг. было пролечено 498 пациентов с НВЗК (зарегистрированных в Кемеровской области), из них больных ЯК – 374, БК – 124. За это время отмечено уве-

Таблица 1

Заболеваемость НВЗК в Норвегии с 1946 по 1993 г.  
(число новых случаев на 100 тыс. населения в год)

Область	Период	ЯК	БК	ЯК : БК
Разные	1946–55	0,7–1,4	–	–
Разные	1956–63	1,1–2,7	0,1–0,4	10,4
Разные	1964–69	3,1–3,9	0,5–1,2	3,2
Юго-западная Норвегия (Берген)	1976–80	10,0	3,5	35
Западная Норвегия	1983–85	14,8 (12,5–18,4)	4,7–6,6	–
Северная Норвегия	1976–80	9,5	–	–
Северная Норвегия	1983–86	12,8(11,6–13,5)	5,4 (3,9–6,7)	–
Юго-восточная Норвегия (ЕС – IBD)	1990–92	12,5(11,4–13,9)	5,5 (4,6–8,3)	–
Юго-восточная Норвегия (ЕС – IBD)	1990–93	13,6	5,8	–
Норвегия, Осло (ЕС–IBD)	1990–93	15,6	7,9	–

Примечание. Указаны средние значения заболеваемости НВЗК и интервалы колебаний в 3–4 округах соответствующей области Норвегии (по данным М. Vain с соавт. (1994) с дополнениями).

Таблица 2

Заболеваемость НВЗК в Италии с 1972 по 1993 г. (число новых случаев на 100 тыс. населения в год)

Область	Период	ЯК	БК
Болонья	1972–73	1,9	3,8
Болонья	1986–88	5,0	2,0
Болонья	1986–89	5,0	2,7
Флоренция	1978–87	1,5–5,0	0,6–1,9
Флоренция (ЕС–IBD)	1990–93	8,7	3,3
Палермо	1987–89	–	2,7
Палермо (ЕС–IBD)	1990–93	11,0	6,6
Северная Италия (ЕС–IBD)	1990–93	7,6	2,5

Примечание. Указаны средние значения заболеваемости НВЗК. Для Флоренции указан рост показателя за 10 лет (По данным Р. Bianchi et al. (1994) с дополнениями.).

Таблица 3

Эпидемиологическая характеристика НВЗК в Московской области на 1996 и 2000 гг.  
(на 100 тыс. населения)

Заболевание	Год	Число больных	Распространенность	Заболеваемость	ЯК : БК	М : Ж	Город : село
НВЗК	1996	1142	22,3	–	–	–	–
	2000	1255	–	–	–	–	–
ЯК	1996	989	19,3	1,2	6,5 : 1	1 : 1,1	3 : 1
	2000	1079	20,4	1,7	5,5 : 1	–	–
БК	1996	153	3,0	0,3	–	–	–
	2000	176	3,7	0,6	–	–	–

личение количества больных на 30,1%, причем темпы роста значительно выше в группе пациентов с БК. На момент постановки диагноза 14% (ЯК) и 50% (БК) больных имели хирургические осложнения (перфорацию, острую кишечную непроходимость, массивные кишечные кровотечения), а 19% пациентов с БК диагноз был поставлен при проведении лапароскопии.

Установлено более 100 генов, полиморфизм которых связан с развитием НВЗК [7]. Эти гены кодируют белки, участвующие в ряде гомеостатических механизмов: рецепторов врожденного иммунитета (*NOD2/CARD15*, *TLR4*, *CARD9*), дифференцировке Th17-лимфоцитов (*IL-23R*, *JAK2*, *STAT3*, *CCR6*, *ICOSLG*), поддержании целостности эпителиального барьера (*IBDS*, *DLG5*, *PTGER4*, *ITLN1*, *DMBT1*, *XBPI1*), оркестровке вторичного иммунного ответа (*HLA*-региона, *TNFSF15/TL1A*, *IRF5*, *PTPN2*, *PTPN22*, *NKX2-3*, *IL-12B*, *IL-18RAP*, *MST1*) и аутофагии [8].

Вместе с тем имеются данные о полиморфизмах генов, которые позволяют прогнозировать необходимость и эффективность хирургического вмешательства, в том числе послеоперационных рецидивов при НВЗК. По мнению большинства зарубежных исследователей, наиболее перспективными из них являются полиморфизмы генов *NOD2* и *TNF-α*.

Цель исследования – изучить возможности молекулярно-генетической оценки необходимости и эффективности хирургического лечения НВЗК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ российских и международных биологических и генетических баз данных (*GENATLAS*, *BioNetBuilder*, *GenCards*, *SNPdb*, *GeneIndex*, *The Human Gene Mutation Database* и др.), а также отечественных и зарубежных литературных источников. Поиск литературы по выбору наиболее информативных генов и их полиморфизмов, определяющих эффективность и безопасность хирургического лечения НВЗК, осуществляли с помощью англоязычной электронной системы «PubMed» (<http://www.pubmed.gov>), отбирали публикации преимущественно в журналах «*Journal of Applied Physiology*», «*European Journal of Applied Physiology*», «*European Journal Human Genetics*», «*Human Genetics*», «*Metabolism*», «*Физиология человека*», «*Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*», «*Gastroenterology*», «*Annual Reviews*», «*Annals of Surgery*», «*Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*».

Исключались те статьи, в которых не была показана связь варианта гена с клиническим те-

чением и эффективностью лечения БК и ЯК или представленные данные противоречили общепринятым, также не учитывались исследования неспецифических для НВЗК генетических маркеров (гены системы детоксикации, индивидуальной чувствительности к пищевым продуктам и др.).

Анализ литературы показал, что имеются убедительные данные о десятках маркеров, ассоциированных с особенностями клинического течения и эффективностью лечения БК и ЯК, среди которых для исследования были выбраны нуклеотидные полиморфизмы двух генов – *NOD2* и *TNF-α*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**NOD2.** В 2001 г. Hugot и Ogura с коллегами независимо друг от друга доказали существование связи БК и гена *NOD2/CARD15* (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), расположенного на длинном плече 16-й хромосомы в пределах локуса *IBD1*. Получены данные, подтверждающие генетическую детерминированность недостаточности иммунологических антибактериальных механизмов при фибростенозирующей форме БК тонкой кишки. Иммунологические изменения связаны с выключением функции ядерного фактора NF-κp (nuclear transcriptional factor kappa P), обусловленным мутациями гена *NOD2*. Белок NF-κp принадлежит к семье факторов транскрипции, активируется под влиянием различных бактериальных и вирусных компонентов, цитокинов и медиаторов и является политропным регулятором многих воспалительных и иммунологических реакций [9]. Будучи активированным, перемещается из цитоплазмы клетки в ее ядро, где стимулирует транскрипцию генов и регулирует продукцию различных цитокинов (*IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF*) и молекул адгезии лейкоцитов (*ECAM*).

Три основных генетических варианта *NOD2* (две миссенс мутации – *R702W*, *rs2066844* и *G908R*, *rs2066845*, а также мутация со сдвигом рамки считывания *1007fsinsC*, *rs41450053*) приводят к значительному сокращению или потере функции гена *NOD2* за счет снижения активации NF-κp в ответ на действие протеогликанов стенки бактерий, что, в свою очередь, приводит к дефекту внутриклеточной бактерицидности и повышению чувствительности к облигатной и условно-патогенной микрофлоре, развитию хронической инфекции внутриклеточными патогенами. Данные мутации сочетаются с высокой чувствительностью к БК в европейской и американской популяциях, в том числе известны случаи, когда такое влияние вообще отсутствует [10–12].

Вместе с тем установлено, что полиморфные варианты гена *NOD2* при БК достоверно ассоциированы с определенными клиническими параметрами болезни, особенностями течения заболевания, а также необходимостью и эффективностью оперативного лечения. Также известно, что нуклеотидные полиморфизмы гена *NOD2* связаны с подвздошной локализацией болезни и развитием кишечных стриктур, что, в свою очередь, может служить точным прогностическим фактором для раннего хирургического лечения и способствует проведению повторных операций [13–19].

В частности, отмечено, что мутация *R702W* характерна для терминального илеита БК; мутация *G908R* наблюдается при стриктурирующем варианте течения терминального илеита, требующем оперативного лечения; мутация *1007fsins* ассоциирована с молодым возрастом, острым началом, локализацией воспалительного процесса только в подвздошной кишке или в сочетании с толстой кишкой, развитием стенозов, пенетраций и ранней необходимостью хирургического лечения. Кроме того, моноциты, выделенные из крови больных БК, несущих вариант *1007fsC*, проявляют снижение производства провоспалительных цитокинов, *TNF-α*, *IL-6* и *IL-8*, а также противовоспалительного цитокина *IL-10*, что также ведет к раннему оперативному вмешательству и высокой частоте рецидивов [12].

***TNF-α*.** Ген *TNF* (tumor necrosis factor) картирован на хромосоме *бр21.3* и имеет размер 2762 п.о. Известны более 30 полиморфных вариантов гена, но только около половины из них влияют на экспрессию *TNF-α in vitro* [20].

Синтезируемый белок *TNF-α* состоит из 233 аминокислотных остатков с молекулярной

массой 25644 Да. Связывание лиганда с рецепторами *TNF* вызывает конформационные изменения в рецепторе, что приводит к активации гетеродимерного транскрипционного фактора и ядерного фактора (NF)-κB. Через транслокации в ядре клетки это опосредует транскрипцию различных белков, участвующих в выживаемости клеток и пролиферации, а также воспалительную реакцию. Изменения в регуляции *TNF-α*, в частности увеличение выработки, вовлечены в разнообразные аутоиммунные заболевания, в том числе НВЗК [21].

Наиболее клинически важным полиморфизмом гена *TNF-α* при НВЗК является мутация *308 G*. По данным S. Cucchiara et al., J. Sycora et al., пациенты, несущие эту мутацию, имеют значительно больший риск развития панколита при ЯК, чаще устойчивы к стероидной терапии при БК и ЯК, что, в свою очередь, увеличивает риск проведения колэктомии и резекции кишечника [22, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка особенностей нуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с НВЗК, позволяет определить не только тяжесть заболевания, локализацию патологического процесса, особенности клинического течения, эффективность терапевтического лечения, но и необходимость оперативного вмешательства. Наиболее перспективными для объективной оценки прогноза необходимости и эффективности хирургического лечения, в том числе послеоперационных рецидивов НВЗК, являются нуклеотидные полиморфизмы генов *NOD2* и *TNF-α*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош. – 2004. – 88 с.
2. Munkholm P, Langholz E., Nielsen J. H., et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962–87: a sixfold increase in incidence. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992,(27): 609–614.
3. Shivanada S., Lennard-Jones J., Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? (Results of the European Collaborative Study of the Inflammatory Bowel Disease EC – IBD) // *Gut.* – 1996. – 39 (5). – P. 690–697.
4. Ekblom A. The IBD epidemiology // A report from the 1-st International meeting on chronic Inflammatory Bowel Diseases. – Madrid. – 2000. – May, P. 4–5.
5. Farrokhyar F, Swarbrick E., Grace R. et al. Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England // *Am J. Gastroenterol.*; 1996: 501–507.
6. Никулина И. В., Златкина А. Р., Белоусова Е. А., Румянцев В. Г., Юрков М. Ю. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // *РЖГТК.* – 1997. – № 2. – С. 67–71.
7. Franke A., McGovern D. P., Barrett J. C. et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci // *J. Nature genetics* 2010; 42 (12): 1118–1125.
8. Van Limbergen J., Wilson D. C., Satsangi J. The Genetics of Crohn's Disease // *J. Genomics and Human Genetics.* 2009; V. 10: 89–116.
9. Baeuerle P., Henkle T. Function and activation of NF-κB in immune system // *Annual Rev. Immunol.* – 1994. – V. 12. – P. 141–179.

10. Hampe J, Cuthbert A., Croucher P.J. et al. Association between insertion mutation in *NOD2* gene and Crohn's disease in German and British populations // *Lancet*. 2001. 357: P. 1925–28.
11. Inoue N., Tamura K., Kinouchi Y. et al. Lack of common *NOD2* variants in Japanese patients with Crohn's disease // *J. Gastroenterology*. – 2002. – V. 123. – P. 86–91.
12. Van Heel D.A., Fisher S.A., Kirby A. et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs // *Human Molecular Genetics*. 2004. 13(7): 763–770.
13. Abreu M. T., Taylor K. D., Lin Y. C., et al. Mutations in *NOD2* are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2002;123: 679–688.
14. Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M., et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2002; 122: 854–866.
15. Cuthbert A. P., Fisher S. A., Mirza M. M., et al. The contribution of *NOD2* gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. 2002; 122: 867–874.
16. Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al. Association of *NOD2* (*CARD 15*) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study // *Lancet*. 2002. 359: P. 1661–1665.
17. Lesage S., Zouali H., Cezard J.P., et al. *CARD15/NOD2* mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J. Hum. Genet.* 2002; 70: 845–857.
18. Alvarez-Lobos M., Arostegui J.I., Sans M. et al. // *J. Annals of Surgery*. 2005; 242(5): 693–700.
19. Radlmayr M., Torok H.P., Martin K., et al. The c-insertion mutation of the *NOD2* gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2002; 122: 2091–2092.
20. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // *Genes and Immunity*. – 1999, № 1. – P. 3–19. GeneCard for gene *TNF* // <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?TNF>.
21. Ferguson L. R., Huebner C., Petermann I. et al. Single nucleotide polymorphism in the *TNF-α* gene affects inflammatory bowel diseases risk // *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14(29): 4652–4661.
22. Sykora J., Subrt I., Didek P. et al. Cytokine *TNF-α* 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: 479–487.
23. Cucchiara S., Latiano A., Palmieri O. et al. Polymorphisms of *TNF-α* but not *MDR1* influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44: 171–179.

**REFERENCES**

1. Chaliph I.L., Lorancaya I.D. Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) clinic, diagnostics and treatment. M: Miklosh Publ., 2004. 88p. (in Russian).
2. Munkholm P., Langholz E., Nielsen J. H., et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962–87: a sixfold increase in incidence // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992,(27): 609–614.
3. Shivanada S., Lennard-Jones J., Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? (Results of the European Collaborative Study of the Inflammatory Bowel Disease EC – IBD) // *Gut*, 1996, 39 (5), pp. 690–697.
4. Ekblom A. The IBD epidemiology // A report from the 1-st International meeting on chronic Inflammatory Bowel Diseases. Madrid. 2000, May 4–5.
5. Farrokhvar F., Swarbrick E., Grace R. et al. Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England // *Am J. Gastroenterol.*; 1996: 501–507.
6. Nikulina I. V., Zlatkina A. R., Belousova E. A. et al. Evaluation of clinical and epidemiological indicators of inflammatory bowel diseases in the Moscow region // *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 1997, no. 2, pp. 67–71 (in Russian).
7. Franke A., McGovern D. P., Barrett J. C., Wang K. et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci // *J. Nature genetics* 2010; 42 (12): 1118–1125.
8. Van Limbergen J., Wilson D. C., Satsangi J. The Genetics of Crohn's Disease // *J. Genomics and Human Genetics*, 2009, vol. 10, pp. 89–116.
9. Baeuerle P., Henkle T. Function and activation of NF-κB in immune system // *Annual Rev. Immunol.* – 1994. vol. 12. pp. 141–179.
10. Hampe J., Cuthbert A., Croucher P.J. et al. Association between insertion mutation in *NOD2* gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*, 2001, 357: 1925–28.
11. Inoue N., Tamura K., Kinouchi Y. et al. Lack of common *NOD2* variants in Japanese patients with Crohn's disease // *J. Gastroenterology*, 2002, vol. 123, pp. 86–91.
12. Van Heel D.A., Fisher S.A., Kirby A. et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Human Molecular Genetics*, 2004, 13(7): 763–770.
13. Abreu M. T., Taylor K. D., Lin Y. C., et al. Mutations in *NOD2* are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 679–688.

14. Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M., et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:854–866.
15. Cuthbert A. P., Fisher S. A., Mirza M. M., et al. The contribution of *NOD2* gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. 2002; 122: 867–874.
16. Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al. Association of *NOD2* genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study // *Lancet*. 2002; 359: 1661–1665.
17. Lesage S., Zouali H., Cezard J. P., et al. *CARD15/NOD2* mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease // *Am J. Hum. Genet.* 2002; 70: 845–857.
18. Alvarez-Lobos M., Arostegui J. I., Sans M. et al. // *J. Annals of Surgery*. 2005; 242(5): 693–700.
19. Radlmayr M., Torok H. P., Martin K., et al. The c-insertion mutation of the *NOD2* gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2002; 122: 2091–2092.
20. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // *Genes and Immunity*. 1999. no. 1. pp. 3–19. GeneCard for gene *TNF* // <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?TNF>.
21. Ferguson L. R., Huebner C., Petermann I. et al. Single nucleotide polymorphism in the *TNF-α* gene affects inflammatory bowel diseases risk // *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14(29): 4652–4661.
22. Sykora J., Subrt I., Didek P. et al. Cytokine *TNF-α* 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: 479–487.
23. Cucchiara S., Latiano A., Palmieri O. et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor-α but not *MDR1* influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 171–179.

*Поступила в редакцию 10.11.2014  
Утверждена к печати 03.12.2014*

**Авторы:**

**Кузнецова Д. А.** – врач иммунологической лаборатории ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово).

**Мерзляков М. В.** – канд. мед. наук, зав. эндоскопическим отделением ГАУЗ КОКБ, главный внештатный эндоскопист Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области (г. Кемерово)

**Разумов А. С.** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической, общей, биоорганической химии и клинической лабораторной диагностики КемГМА (г. Кемерово).

**Контакты:**

**Мерзляков Михаил Валерьевич**

тел. 8-903-941-43-20

e-mail: merzliakow@mail.ru