

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ В ЗАДАЧАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.348-002.44-036.17-079.3: 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16



ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА

Ю.И. Третьякова¹, А.П. Щекотова¹, И.А. Булатова¹, А.В. Кривцов²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045 г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Цель исследования заключалась в оценке функциональной значимости полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) в регионе -308G/A (rs1800629) в прогрессировании язвенного колита.

Обследованы 70 больных язвенным колитом в период активной фазы заболевания и 50 здоровых доноров. Исследовали концентрацию TNF-α в сыворотке крови и полиморфизм гена TNF-α в регионе -308G/A.

Установлено, что уровень TNF-α у больных язвенным колитом с тяжелым течением и высокой эндоскопической активностью достоверно превышал значения, полученные у лиц с низкой степенью эндоскопической активности и атакой легкой и средней степени тяжести. Это позволяет использовать данные тесты в качестве дополнительных неинвазивных маркеров для оценки степени выраженности поражения слизистой толстой кишки при язвенном колите. Оценка встречаемости аллельных вариаций гена TNF-α-308G/A (rs1800629) показала, что неблагоприятная гомозигота AA значимо чаще обнаруживается среди пациентов с ЯК, чем в популяции доноров. Кроме того, при разной эндоскопической активности ЯК мажорный аллель G и аллельная пара GG значимо чаще обнаруживались в группе пациентов с легкой и среднетяжелой атакой и 1–2-й степенью эндоскопической активности, чем в группе с 3–4-й степенью и тяжелой атакой язвенного колита ($\chi^2=14,19$; $p=0,000$). Установлены мутантный аллель A и неблагоприятная гомозигота AA, ассоциированные с тяжелым прогрессирующим течением язвенного колита. Наличие мутантного аллеля в пять раз повышает тяжелое течение болезни (OR 5,03; ДИ12,07–12,21) для пациента.

Таким образом, риск развития неблагоприятного течения ЯК, склонного к частым рецидивам и прогрессированию, ассоциирован с носительством аллеля A гена TNF-α в регионе -308G/A, что должно учитываться при прогнозировании характера течения заболевания и выборе стратегии лечения.

Ключевые слова: поражения слизистой толстой кишки, язвенный колит, фактор некроза опухоли альфа, полиморфизм гена, оценка встречаемости вариаций гена, TNF-α, степень тяжести атаки, эндоскопическая активность.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, обычно без гранулем при биопсии [1, 2]. Актуальность проблемы диагностики, лечения и профилактики ЯК на сегодня не подлежит сомнению. Это подтверждается отсутствием полных данных об этиологии болезни, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного

возраста, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом [3–5].

Одним из ведущих механизмов в развитии и прогрессировании ЯК является иммунновоспалительный процесс с дисбалансом цитокинов [6, 7]. Фактор нек-

© Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В., 2019

Третьякова Юлия Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии (e-mail: tretayakovay@gmail.com; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7411-6204>).

Щекотова Алевтина Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики (e-mail: al_shchekotova@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0298-2928>).

Булатова Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики (e-mail: bula.1977@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).

Кривцов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики (e-mail: krivtsov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

роза опухоли альфа (TNF- α) – самый мощный провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе ЯК [8]. Он продуцируется макрофагами в толстой кишке и может непосредственно повреждать ее слизистый барьер, вызывая воспалительные изменения [9, 10]. Одним из самых мощных индукторов TNF- α считают бактериальные липополисахариды, которые при ЯК находятся в просвете толстой кишки в большом количестве. Проведенные исследования показали, что у 77,8 % больных ЯК в период обострения в слизистой оболочке толстой кишки уровень TNF- α повышается [11].

ЯК относится к болезням с генетически гетерогенной комплексной предрасположенностью [12]. В последние годы выполнено большое число работ, выявивших ассоциации между вариантами аллелей генов регуляторных молекул воспаления, характером продукции соответствующих белков и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее протекания, с другой стороны, подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [13]. Активно ведется поиск генов предрасположенности к ЯК [14]. При исследовании полиморфизма гена *TNF- α* у пациентов с ЯК в сравнении со здоровыми лицами самые высокие статистически значимые изменения наблюдались в положении -308 G/A [15, 16]. По данным F. Wang et al. [17] статистически значимых различий в частоте аллельных вариаций гена *TNF- α* -308 G/A между больными ЯК и здоровыми не было обнаружено ни у европейцев, ни у азиатов. Однако было выявлено превалирование генотипа GA и GA + AA над GG у азиатов. По другим данным частота генотипов и аллелей A и G гена *TNF- α* (-G308A) в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной [18, 19].

Таким образом, данные литературы, оценивающие вклад полиморфизма гена *TNF- α* -308 G/A в прогрессирование иммунного воспаления в толстой кишке при ЯК, противоречивы. Недостаточно сведений о взаимосвязи полиморфизма данного гена со степенью тяжести атаки ЯК и эндоскопическими изменениями, что определило направленность нашего исследования.

Цель исследования – оценить функциональную значимость полиморфизма гена *TNF- α* в регионе -308G/A (rs1800629) в прогрессировании ЯК (на примере больных в Пермском крае).

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ЯК в фазе активного воспаления. Средний возраст составил $36,21 \pm 11,69$ г., 34 мужчины и 36 женщин (48 и 52 % соответственно). Продолжительность заболевания в среднем составила $7,24 \pm 6,56$ г. Пациенты обследованы на базе отделений гастроэнтерологии и хирургии клинической медико-санитар-

ной части № 1, городской клинической больницы № 2 (г. Пермь). Диагноз ЯК устанавливали на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ЯК [1]. Оценивали степень эндоскопической активности (ЭА) и индексы клинической и эндоскопической активности (ИКА и ИЭА). Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых лиц, группа была сопоставима по возрасту и полу с последующей группой.

Концентрацию TNF- α в сыворотке крови обследуемых лиц измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием одноименных наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов гена *TNF- α* в регионе -308G/A у пациентов с ЯК и здоровых доноров методом ПЦР-РВ суммарную ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови, предварительно стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой, используя набор «ДНК-Сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва). Исследование полиморфизма -308G/A гена *TNF- α* проводили на амплификаторе Real-time CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва) и детекцией продуктов в режиме реального времени.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го перцентиля. Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи выполняли с использованием коэффициента корреляции по Спирмену (*r*). Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых генов использовали метод χ^2 . Отношение шансов (*OR*) определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками осуществляли по таблице сопряженности (кросстабуляции)¹. Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона (*K_p*). Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено значимое повышение концентрации фактора TNF- α в сыворотке крови у пациентов с ЯК в активную стадию заболевания по сравнению с практически здоровыми лицами (3,38 (0,85–4,90) и 0,00 (0,00–0,00) пг/мл соответственно; $p = 0,02$), что согласуется с литературными данными [6, 9, 11]. У 86,2 % (62 че-

¹ Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики: метод. рекомендации. – Пермь, 2001. – 36 с.

ловека) был повышен средний показатель данного фактора по сравнению с референсными значениями. Таким образом, у большей части больных ЯК в период атаки заболевания содержание провоспалительного цитокина TNF- α в сыворотке крови в несколько раз превышало референсные значения, что подтверждает наличие при данной нозологии выраженного иммуновоспалительного компонента.

При корреляционном анализе выявлена значимая высокая прямая взаимосвязь между уровнем TNF- α в сыворотке крови и степенью тяжести атаки ЯК ($r = 0,77$; $p = 0,000$), ИКА ($r = 0,4$; $p = 0,04$), ИЭА ($r = 0,31$; $p = 0,01$) и протяженностью эрозивно-язвенного процесса в толстой кишке ($r = 0,3$; $p = 0,04$). То есть TNF- α адекватно оценивает степень и распространенность воспаления в толстой кишке. Оценка сывороточного уровня TNF- α может быть использована для стратификации тяжести атаки ЯК, определения степеней эндоскопической активности и обсуждения вопросов коррекции терапии, что подтверждает данные некоторых исследователей [8, 10, 11].

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма гена *TNF- α* в позиции rs1800629 у пациентов с ЯК и здоровых лиц в Пермском крае преобладал генотип GG (рис. 1).

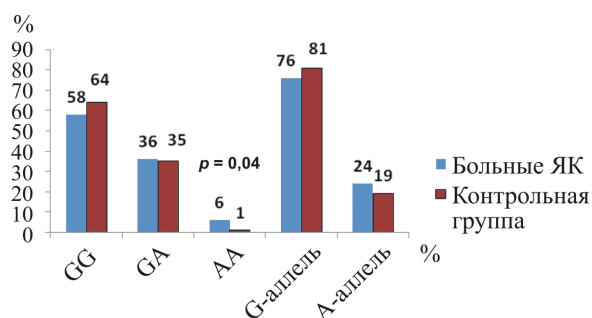


Рис. 1. Частота обнаружения аллельных вариантов гена *TNF- α* -308G/A (rs1800629) в анализируемых когортах здоровых и больных ЯК. По оси ординат: количество больных, выраженное в процентах. По оси абсцисс: генотипы и аллели гена *TNF- α* (rs1800629)

Не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости протективного аллеля G (76,43 и 81,48 % соответственно; $\chi^2 = 1,16$; $p = 0,28$; $OR = 0,74$) и минорного аллеля A (23,57 и 18,52 % соответственно; $\chi^2 = 1,16$; $p = 0,28$; $OR = 1,36$) гена *TNF- α* в регионе -308G/A в исследуемых группах, что согласуется с данными других исследователей [17, 18]. Однако неблагоприятная гомозигота AA значимо чаще обнаруживалась у пациентов с ЯК, чем в популяции доноров (5,71 и 1,23 % соответственно; $\chi^2 = 2,35$; $p = 0,04$; $OR = 4,85$) (см. рис. 1). Таким образом, носительство гомозиготы AA гена *TNF- α* (rs1800629) может рассматриваться как маркер генетической предрасположенности к ЯК.

Для сравнительного анализа уровня фактора TNF- α и для оценки функциональной значимости полиморфизма гена *TNF- α* в регионе -308G/A в прогрессировании ЯК больные были разделены на две подгруппы с учетом степени тяжести атаки (СТА) и степени ЭА по данным ректороманоскопии (РРС) и фиброколоноскопии (КФС). В I подгруппу ($n = 37$) были включены пациенты с ЯК с легкой и среднетяжелой атакой с редкими рецидивами заболевания и 1–2-й степенью ЭА. Во II подгруппу ($n = 33$) вошли больные с тяжелым непрерывным и часто рецидивирующим течением ЯК и 3–4-й степенью ЭА.

Уровни TNF- α у больных ЯК с 3–4-й степенью ЭА достоверно превышали значения, полученные у лиц с ЭА 1–2-й степени ($p = 0,0000$) (таблица). Оценка сывороточного уровня TNF- α у больных ЯК может быть информативна для определения степеней ЭА и обсуждения вопросов коррекции терапии.

При оценке встречаемости аллельных вариантов гена *TNF- α* -308G/A (rs1800629) при разной эндоскопической активности ЯК мажорный аллель G и аллельная пара GG значимо чаще обнаруживались в группе пациентов с легкой и среднетяжелой атакой и 1–2-й степенью ЭА, чем в группе с 3–4-й степенью ЭА и тяжелой атакой ЯК ($\chi^2 = 14,19$; $p = 0,000$; $OR = 6,34$). Минорный или мутантный аллель A, напротив, значимо чаще встречался в группе больных с 3–4-й степенью ЭА и тяжелой атакой ЯК – в 37,88 % ($\chi^2 = 14,19$; $p = 0,000$; $OR = 0,20$).

Уровень фактора TNF- α и частота встречаемости аллельных вариантов гена *TNF- α* в регионе -308G/A (rs1800629) у пациентов с ЯК в зависимости от степени тяжести атаки (СТА) и степени ЭА

Фактор/генотип/аллели		ЯК, $n = 70$		OR (95 % CI)	p
		Степень тяжести атаки (1–2) и ЭА I–II ст.; ($n = 37$); % $\pm m$	Степень тяжести атаки (3) и ЭА III–IV ст.; ($n = 33$); % $\pm m$		
TNF- α , пг/мл		0,90 (0,20–2,55)	8,70 (7,10–12,00)	–	0,0000
TNF- α -308G/A	GG, %	78,38 \pm 6,77	36,36 \pm 8,37	6,34 (2,21–18,24)	0,001
	GA, %	21,62 \pm 6,77	51,52 \pm 8,7	0,26 (0,09–0,73)	0,001
	AA, %	0 \pm 0	12,12 \pm 5,68	0,0 (0,00–0,00)	0,001
Аллели	G-аллель, %	89,19 \pm 3,61	62,12 \pm 5,97	5,03 (12,07–12,21)	0,000
	A-аллель, %	10,81 \pm 3,61	37,88 \pm 5,97	0,20 (0,08–0,48)	0,000

Примечание: TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; OR – отношение шансов, 95 % CI – доверительный интервал (ДИ) для OR, p – значимость различий; СТА (1,2,3) и ЭА (I, II, III, IV) – степени тяжести атаки и эндоскопической активности.

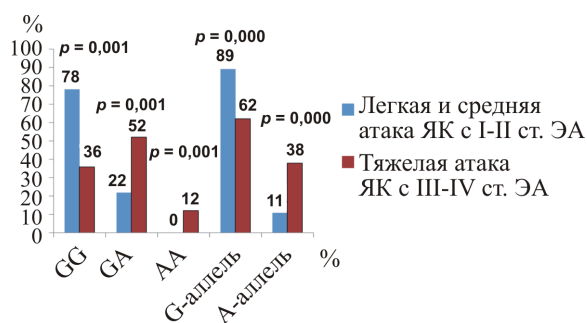


Рис. 2. Частота обнаружения аллельных вариантов гена *TNF-α* -308G/A (rs1800629) у больных ЯК при разной тяжести атаки и степени ЭА. По оси ординат: количество больных, выраженное в процентах. По оси абсцисс: генотипы и аллели гена *TNF-α* (rs1800629)

Неблагоприятная гомозигота AA была найдена у 12,12 % больных ЯК с высокой ЭА и не встречалась у пациентов с низкой и умеренной степенью ЭА ($\chi^2 = 14,11$; $p = 0,001$; $OR = 0,00$) (рис. 2). Следовательно, наличие мутантного аллеля A и гомозиготы AA гена *TNF-α*-308G/A является предиктором тяжелого рецидивирующего течения ЯК со склонностью к прогрессированию.

При определении зависимости между изучаемыми качественными признаками по таблице сопряженности (кросстабуляции) в группе больных ЯК была установлена выраженная ассоциация полиморфизма промоторного региона -308G/A гена *TNF-α* с увеличением выработки одноименного фактора *TNF-α*, степенью тяжести атаки ($K_i = 0,75$; $p = 0,000$ и $K_i = 0,84$; $p = 0,000$ соответственно), с индексами клинической и эндоскопической активности ($K_i = 0,85$; $p = 0,000$ и $K_i = 0,78$; $p = 0,000$ соответственно) и с протяженностью поражения в толстой кишке по данным эндоскопии ($K_i = 0,89$; $p = 0,000$). Также выявлена высокая зависимость с уровнем С-реактивного белка ($K_i = 0,73$; $p = 0,000$), лейкоцитов крови ($K_i = 0,59$; $p = 0,000$), скорости оседания эритроцитов ($K_i = 0,67$; $p = 0,000$) и α_1 , α_2 и γ -глобулинов ($K_i = 0,46$; $p = 0,017$; $K_i = 0,72$; $p = 0,000$; $K_i = 0,61$; $p = 0,000$), являющихся лабораторными маркерами острой фазы воспаления, и с количеством альбумина в крови ($K_i = 0,73$; $p = 0,000$).

Таким образом, установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -308G/A гена *TNF-α* с повышенной экспрессией фактора *TNF-α* в крови у больных ЯК может вносить вклад в активацию иммуновоспалительного синдрома в группе носителей; наши результаты подтверждают данные других исследователей [11–13]. Выявленная взаимосвязь полиморфизма данного гена со степенью тяжести атаки ЯК, ИЭА, острофазовыми показателями крови, а также наличие мутантного аллеля A и гомозиготы AA у больных с высокой степенью ЭА и тяжелыми обострениями может свидетельствовать о вкладе полимор-

физма гена *TNF-α* в предрасположенность к неблагоприятному течению ЯК. Предполагаемый нами фактор риска тяжелого течения ЯК является значимым (у гомозигот по нормальному аллелю прогнозируется более легкое течение болезни) – $OR\ 6,34$ (ДИ 2,21–18,24).

Предлагается проведение профилактического обследования для выявления значимого полиморфного аллеля гена *TNF-α* в позиции -308G/A ($OR\ 5,03$; ДИ 12,07–12,21) с целью формирования дополнительных программ обследования и лечения больных ЯК, так как наличие мутантного аллеля в пять раз повышает риск пациента к более тяжелому течению болезни.

Выводы. У больных ЯК в период активного воспаления выявлен высокий уровень *TNF-α* в крови по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация данного цитокина была значимо выше у пациентов с тяжелым течением и частыми рецидивами болезни и высокой степенью ЭА, что может быть использовано для стратификации степени тяжести атаки ЯК и определения степеней ЭА.

При распределении генотипов и аллелей региона -308G/A гена *TNF-α* в позиции rs1800629 у пациентов с ЯК и здоровых лиц в Пермском крае преобладал генотип GG. Не было отмечено статистически значимых различий в частоте встречаемости протективного аллеля G и минорного аллеля A в сравниваемых группах. Тем не менее неблагоприятная гомозигота AA значимо чаще обнаруживалась у пациентов с ЯК, чем в популяции доноров. Можно предполагать, что носительство данной гомозиготы свидетельствует о генетической предрасположенности к ЯК.

Кроме того, при оценке встречаемости аллельных вариаций гена *TNF-α* при разной степени тяжести и эндоскопической активности ЯК установлены мутантный аллель A и неблагоприятная гомозигота AA, ассоциированные с тяжелым прогрессирующим течением ЯК.

Следовательно, риск развития неблагоприятного течения ЯК, склонного к частым рецидивам и прогрессированию, ассоциирован с носительством мутантного аллеля A гена *TNF-α*-308G/A. В связи с этим при постановке первичного диагноза ЯК может быть рекомендовано генетическое исследование с определением полиморфизма гена *TNF-α*-308G/A для оценки риска неблагоприятного течения и определения индивидуальных лечебных и профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование проводится в рамках государственного задания и относится к комплексной теме № 115030310053.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф, Е.А. Белоусова, О.С. Шифрин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2017. – Т. 59, № 1. – С. 6–30.
2. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim, S. Ardizzone, A. Armuzzi, M. Barreiro-de Acosta [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – Vol. 1, № 6. – P. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
3. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.С. Никитина, Е.И. Волинская // Практическая медицина. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 17–22.
4. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 32–41.
5. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications / M. Kostić, L. Djakovic, R. Šujić, B. Godman, S.M. Janković // Appl Health Econ Health Policy. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 85–93. DOI: 10.1007/s40258-016-0272-z
6. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10–17.
7. Interleukin-6 Induces S100A9 Expression in Colonic Epithelial Cells through STAT3 Activation in Experimental Ulcerative Colitis / M.J. Lee, J. Lee, J.W. Choi, C. Lee, J.H. Sim, C.H. Cho [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e38801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801
8. Arora Z., Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 103–109. DOI: 10.1093/gastro/gou070
9. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 44, № 13. – P. 5926–5932.
10. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis / S. Cuković-Cavka, B. Vucelić, M.C. Urek, M. Brinar, N. Turk // Acta Med. Croatica. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 171–177.
11. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease / E. Al-Meghaseeb, A. Al-Robayan, M. Al-Otaibi, M. Arfin, A. Al-Asmari // J. Inflamm Res. – 2016. – № 9. – P. 133–140. DOI: 10.2147/JIR.S101225
12. Степина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 187–191.
13. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 1–10.
14. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci / D.P. McGovern, A. Gardet, L. Törkvist, P. Goyette, J. Essers, K.D. Taylor [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 332–337.
15. Gök İ., Uçar F., Ozgur O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis // Med. Glas. (Zenica). – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 33–39.
16. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease / Y. Song, K.C. Wu, L. Zhang, Z.M. Hao, H.T. Li, L.X. Zhang [et al.] // Chin. J. Dig. Dis. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 170–174.
17. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis / F. Wang, M. Wang, W. Chen, F. Hu, D. Li, J. Ren [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 432–437.
18. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.Н. Максимов, М.И. Воевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 68–74.
19. TNF- α gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases / M. Bonyadi, R. Abdolmohammadi, Z. Jahanafrooz, M.H. Somy, M. Khoshbaten // Saudi. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 108–112. DOI: 10.4103/1319-3767.129475

Оценка риска неблагоприятного течения язвенного колита с использованием определения полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа / Ю.И. Третьякова, А.П. Щекотова, И.А. Булатова, А.В. Кривцов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16

**UNFAVORABLE CLINIC COURSE OF ULCERATIVE COLITIS:
RISK ASSESSMENT WITH DETERMINING GENE POLYMORPHISM
OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA****Y.I. Tretyakova¹, A.P. Shchekotova¹, I.A. Bulatova¹, A.V. Krivtsov²**¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation² Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

The research goal was to assess functional significance that belonged to TNF- α gene polymorphism in the region -308G/A (rs1800629) in ulcerative colitis development.

The authors examined 70 patients with ulcerative colitis when the disease was in its active phase and 50 healthy donors. They focused on TNF- α concentration in blood serum and TNF- α gene polymorphism in the region -308G/A.

It was detected that TNF- α level was authentically higher in patients who suffered from grave ulcerative colitis and had high endoscopic activity than in people with low endoscopic activity and milder forms of the disease. It allows to apply these tests as additional non-invasive markers to assess apparent damages done to the mucous tunic in the large intestine in a patient suffering from ulcerative colitis. Frequency of allele variations in TNF- α gene -308G/A (rs1800629) was assessed; the assessment revealed that unfavorable homozygote AA significantly more frequently occurred in patients with ulcerative colitis than in donors. Besides, ulcerative colitis might be accompanied with different endoscopic activity; the major allele G and the allele pair GG significantly more frequently occurred among patients with mild and average disease attack and 1–2 degree of endoscopic activity than among patients with 3–4 degree of endoscopic activity and grave ulcerative colitis ($\chi^2=14.19$; $p=0.000$). The authors also detected a mutant allele A and the unfavorable homozygote AA associated with grave progressive ulcerative colitis. Mutant allele occurrence causes 5 times higher risk that a patient will have to face the disease in its grave form (OR 5.03; CI 12.07–12.21).

Therefore, risks related to unfavorable clinical course of ulcerative colitis with frequent recurrences and fast progressing are associated with the allele A of TNF- α gene in the region -308G/A. It should be taken into account when making forecasts on the clinical course of the disease and choosing treatment strategies.

Key words: damages to the mucous tunic in the large intestine, ulcerative colitis, TNF- α , gene polymorphism, assessment of gene variations occurrence, TNF- α , degree of attack severity, endoscopic activity.

References

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. [et al.]. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*, 2017, vol. 59, no. 1, pp. 6–30 (in Russian).
2. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M. [et al.]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, vol. 1, no. 6, pp. 649–670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
3. Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Nikitina K.S., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Prakticheskaya meditsina*, 2012, vol. 58, no. 3, pp. 17–22 (in Russian).
4. Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Non-specific ulcerative colitis: up-to-date approaches to diagnostics and treatment. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2009, vol. 2, no. 1, pp. 32–41 (in Russian).

© Tretyakova Y.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V., 2019

Yuliya I. Tretyakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Polyclinic Therapy Department (e-mail: tretyakovay@gmail.com; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7411-6204>).**Alevtina P. Shchekotova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Clinical Laboratory Diagnostics Department (e-mail: al_shchekotova@mail.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0298-2928>).**Irina A. Bulatova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Clinical Laboratory Diagnostics Department (e-mail: bula.1977@mail.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).**Aleksandr V. Krivtsov** – Candidate of Medical Sciences, Head of Immune Genetics Laboratory (e-mail: krivtsov@ferisk.ru; tel.: +7 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

5. Kostić M., Djaković L., Šujić R., Godman B., Janković S. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 85–93. DOI: 10.1007/s40258-016-0272-z
6. Zheleznikova. G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 10–7 (in Russian).
7. Lee M.J., Lee J., Choi J.W., Lee C., Sim J.H., Cho C.H. [et al.]. Interleukin-6 Induces S100A9 Expression in Colonic Epithelial Cells through STAT3 Activation in Experimental Ulcerative Colitis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9, pp. e38801. DOI: 10.1371/journal.pone.0038801
8. Arora Z., Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 103–109. DOI: 10.1093/gastro/gou070
9. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*, 2007, vol. 44, no. 13, pp. 5926–5932.
10. Cuković-Cavka S., Vucelić B., Urek M.C., Brinar M., Turk N. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis. *Acta Med. Croatica*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 171–177.
11. Al-Meghaseeb E., Al-Robayan A., Al-Otaibi M., Arfin M., Al-Asmari A. Association of tumor necrosis factor- α and - β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. Res.*, 2016, no. 9, pp. 133–140. DOI: 10.2147/JIR.S101225
12. Stepina E.A., Khlynova O.V., Tudev A.V. Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 187–191 (in Russian).
13. Simbirtsev. A.S., Gromova A.Yu. Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation. *Tsitokiny i vospalenie*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 1–10 (in Russian).
14. McGovern D.P., Gardet A., Törkvist L., Goyette P., Essers J., Taylor K.D. [et al.]. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010, vol. 42, no. 4, pp. 332–337.
15. Gök İ., Uçar F., Özgür O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis. *Med. Glas (Zenica)*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 33–39.
16. Song Y., Wu K.C., Zhang L., Hao Z.M., Li H.T., Zhang L.X. [et al.]. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin. J. Dig. Dis.*, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 170–174.
17. Wang F., Wang M., Chen W., Hu F., Li D., Ren J. [et al.]. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 432–437.
18. Valuisikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 2008, vol. 18, no. 6, pp. 68–74 (in Russian).
19. Bonyadi M., Abdolmohammadi R., Jahanafrooz Z., Somy M.H., Khoshbaten M. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases. *Saudi. J. Gastroenterol*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 108–12. DOI: 10.4103/1319-3767.129475

Tretyakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Unfavorable clinic course of ulcerative colitis: risk assessment with determining gene polymorphism of tumor necrosis factor alpha. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 138–144. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.16.eng

Получена: 22.11.2018

Принята: 24.05.2019

Опубликована: 30.06.2019