

# ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.7

## Ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-10 с язвенным колитом

Жилин И.В.<sup>1</sup>, Чашкова Е.Ю.<sup>1</sup>, Жилина А.А.<sup>2</sup>, Марковский А.В.<sup>2</sup>, Ким А.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Жилин Иван Валерьевич, e-mail: zhivoj1113@yandex.ru

### Резюме

Представленный обзор литературы посвящён изучению роли полиморфных вариантов гена противовоспалительного интерлейкина-10 (Interleukin-10, IL-10) в этиологии и патогенезе язвенного колита у пациентов различных этнических групп.

**Цель.** Обобщить результаты, полученные из электронных баз данных, по изучению особенностей течения язвенного колита у пациентов разных этнических групп с учётом носительства полиморфизмов гена IL10.

**Материалы и методы.** Выбрано 25 исследований, в том числе 4 метаанализа, посвящённых изучению ассоциативных связей однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) гена IL10, выделенного из образцов крови, в позициях -592AA/CA, -819CT, -1082AA/GA и rs3024505 в развитии и течении язвенного колита.

**Результаты.** Ряд исследователей из Европы, Саудовской Аравии сообщают о повышенной частоте встречаемости язвенного колита среди носителей SNP IL10-1082AA и низкой у носителей -592AA. Положительные ассоциации IL10-819CT с распространённостью язвенного колита представлены в единичных сообщениях из Европы, Ближнего Востока и в ряде исследований из Азиатских стран. Однако выявленные ассоциации даже в пределах одной популяции нередко носят противоречивый характер. Возможно, различия обусловлены этнической гетерогенностью групп в рассматриваемых когортах, в связи с чем необходимо продолжать эпидемиологические исследования с большим объёмом выборки в конкретных географических зонах.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена IL10, этнические группы, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника

**Для цитирования:** Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А., Марковский А.В., Ким А.Д. Ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-10 с язвенным колитом. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 58-65. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.7.

## Association of Interleukin-10 Gene Polymorphisms with Ulcerative Colitis

Zhilin I.V.<sup>1</sup>, Chashkova E.Yu.<sup>1</sup>, Zhilina A.A.<sup>2</sup>, Markovskiy A.V.<sup>2</sup>, Kim A.D.<sup>1</sup><sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);<sup>2</sup> Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672000, Russian Federation)

Corresponding author: Ivan V. Zhilin, e-mail: zhivoj1113@yandex.ru

### Abstract

This literature review is devoted to the study of the role of polymorphic variants of the anti-inflammatory interleukin-10 gene (Interleukin-10, IL10) in the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis in patients of various ethnic groups.

**Aim.** To generalize the results obtained from electronic databases on the study of the characteristics of the course of ulcerative colitis in patients of different ethnic groups, taking into account the carriage of IL10 gene polymorphisms.

**Materials and methods.** Twenty-five studies were selected, including four meta-analyses devoted to the study of associative relationships of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the IL10 gene isolated from blood samples at positions -592AA/CA, -819CT, -1082AA/GA, and rs3024505 in the development and course of ulcerative colitis.

**Results.** A number of researchers from Europe, Saudi Arabia report an increased incidence of ulcerative colitis among carriers of the IL10-1082AA SNP and a low incidence among carriers of -592AA. Positive associations of IL10-819CT with the prevalence of ulcerative colitis are presented in single reports from Europe, the Middle East and in a number of studies from Asian countries. However, the identified associations, even within the same population, are often contradictory. Perhaps the discrepancies are due to the ethnic heterogeneity of the groups in the considered cohorts, and therefore it is necessary to continue epidemiological studies with a large sample size in specific geographic areas.

**Key words:** IL10 gene polymorphism, ethnic groups, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases

**For citation:** Zhilin I.V., Chashkova E.Yu., Zhilina A.A., Markovskiy A.V., Kim A.D. Association of Interleukin-10 Gene Polymorphisms with Ulcerative Colitis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 58-65. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.7.

## ВВЕДЕНИЕ

Патогенетические пути язвенного колита (ЯК) представляют сложный комплекс иммуновоспалительных реакций, характеризующихся дисбалансом секреции и регуляции цитокинов, вовлечением комменсальной микрофлоры, повреждением эпителиального барьера, генетических и других, возможно ещё не выявленных факторов [1]. Достаточно большое количество исследований провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-9, IL-13, IL-33)) и противовоспалительных (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-37) цитокинов показало возможность использования их в качестве биомаркеров активности ряда системных иммуно-опосредованных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний кишечника. Поэтому широко изучаются полиморфные варианты генов цитокинов, образующих сложную сеть межгенных взаимодействий, как в качестве предикторов развития событий, так и в связи с фенотипическими, клиническими проявлениями болезни и ответа на проводимую таргетную терапию [2, 3]. Однако, несмотря на достигнутые знания, развитие генно-инженерной биологической терапии, создание синтетических «малых» молекул, в клинической практике нередко наблюдается их неэффективность. Danese S. (2012) отмечает, что из 20 новых разработанных препаратов, лишь 9 обладают ожидаемым эффектом и, соответственно, цитокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) играют неоднозначную роль в качестве мишени [4]. Одним из ключевых биологически активных веществ в патогенезе ЯК является интерлейкин-10, впервые описанный в 1989 г. Fiorentino et al., обладающий мощным противовоспалительным эффектом за счёт ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2, интерлейкин-3 и TNF- $\alpha$  [5]. Человеческий ген *IL10* расположен на 1-й хромосоме в позиции 1q31-q32, содержит четыре интрона и пять экзонов, выявлено большое количество его полиморфных вариантов. В промоторной области гена *IL10* идентифицировали несколько полиморфизмов, таких как -1082AG (rs1800896), -829CT (rs1800871) и -592AC (rs1800872) [6] и было подтверждено, что SNP -1082G и -819C тесно связаны с темпом транскрипции и непосредственно влияют на уровень продукции и экспрессии *IL10* [1], а гаплотипы ACC и ATA демонстрируют средний и низкий уровни транскрипции гена *IL10* [7]. Считается, что генетические взаимодействия между различными локусами имеют первостепенное значение в развитии иммунных патологических состояний. Несколько опубликованных метаанализов показали, что полиморфизм промотора IL10-1082AG связан с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит, псориаз и системная красная волчанка [8–15]. В отдельных публикациях сообщается о том, что некоторые линии карцином толстой кишки, желудка продуцируют этот противовоспалительный цитокин; также изучается его роль в патогенезе септического шока, сердечно-сосудистой патологии, остеопороза на фоне сахарного диабета и ряде других заболеваний [16, 17]. Источниками синтеза многофункционального цитокина IL-10 являются некоторые подклассы дендритных клеток, почти все лейкоциты, включая стимулированные макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, В-клетки и CD8<sup>+</sup>-T-клетки, однако основными продуцентами являются

CD4<sup>+</sup>-T-клетки [17]. Например, транскрипционный фактор FoxP3(+), регуляторные CD4<sup>+</sup>-T-клетки (T-regs, тимус и периферические клетки) и FoxP3(-), регуляторные CD4<sup>+</sup>-T-клетки (Tr1-клетки) ослабляют T-клетки и Th17-клеточный ответ, в частности, через IL-10 [17, 18]. IL-10 циркулирует как димер, состоящий из двух плотно упакованных 178-аминокислотных белковых молекул. Свои эффекты IL-10 осуществляет через рецепторный комплекс, который экспрессируется на поверхности многих клеток [6]. Рецептор для IL-10 является высокоаффинным и имеет молекулярную массу 110 кДа. Точками приложения для IL-10 являются тучные клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги, но главные цели для него представлены антиген-представляющими клетками и лимфоцитами [2, 18–20]. Исследования роли полиморфных вариантов гена *IL10* и его рецепторов в прогнозе развития ЯК, фенотипических проявлений заболевания выявили интересные и противоречивые результаты, в частности, выявлена связь между низким уровнем секреции IL-10 и тяжёлым течением ЯК с дебютом заболевания в раннем возрасте [21]. Другие исследователи не нашли ассоциации между 1082AG полиморфизмом гена *IL10* и язвенным колитом [22]. Противоречивые данные о роли полиморфных вариантов гена *IL10* в клинических проявлениях язвенного колита, побудили нас подготовить настоящий обзор доступной литературы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить результаты, полученные из электронных баз данных, по изучению особенностей течения ЯК у пациентов разных этнических групп с учётом носительства полиморфизмов гена *IL10*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проведён с использованием электронных баз данных медицинской литературы (Cochrane Library databases, PubMed, NCI, Medline) по следующим ключевым словам: *IL10 gene polymorphism, ethnic groups, genetic prognostic factors of ulcerative colitis*. В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. В обзор мы включали клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы в формате полнотекстовых статей с оценкой полиморфных вариантов в гене *IL10* относительно риска развития ВЗК и предоставлением данных по статистической обработке материала (отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ)). Публикации, посвящённые отдельным клиническим наблюдениям, отсутствие в дизайне контрольной группы служили для нас критериями исключения. Всего в обзор включено 25 исследований, из них 4 метаанализа, посвящённых изучению роли полиморфизма гена *IL10* в этиологии и патогенезе ЯК. Особое внимание уделяли выборкам из определённых географических зон для выявления однородных этнических групп. В силу схожих звеньев патогенеза ЯК и болезни Крона (БК) в дизайн большинства отобранных нами публикаций включена часть исследований, которая посвящена изучению БК. В связи с этим для представления целостной структуры работ, включённых в обзор, мы также будем касаться и данных о БК.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на большой объём публикаций, посвящённых непосредственно *IL10* и его роли в сложном механизме патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, количество публикаций по изучению полиморфных вариантов гена *IL10* и их ассоциации с язвенным колитом несколько ограничено. В отечественной литературе мы нашли публикации Д.С. Сташкевич и соавт. [23, 24], изучавших частоту встречаемости аллелей гена *IL10*, комбинаций генотипов SNPs -1082GA, -819CT, -592CA у 115 пациентов русской популяции в Челябинской области (2015 г.). Этническую принадлежность в проведённых исследованиях авторы определяли по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям VIII Международного симпозиума, Лос-Анджелес, США, 1980 г.). Оказалось, что гомозиготный генотип -592AA чаще встречался у здоровых людей контрольной группой ( $n = 118$ ): 5,4 % против 0,9 % в группе с ЯК,  $p = 0,08$ . Частоты аллельных вариантов и генотипов -1082GA, -819CT, 819CC и -592CA не различались между исследуемыми группами и половой принадлежностью. В дальнейшем (2018 г.) авторы провели сравнительный анализ межгенных взаимодействий цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-10, IL-6 с использованием метода сокращения многофакторной размерности, у больных с синдромом раздражённого кишечника (СРК) ( $n = 61$ ), у больных язвенным колитом ( $n = 165$ ) и в группе контроля ( $n = 66$ ), в результате которого, установленная четырёхлокусная модель *IL1 $\beta$ (+3953)T/TNF $\alpha$ (-308)A/IL10(-1082)G/IL6(-174)G* оказалась статистически незначимой в качестве предикции для группы ЯК, относительно группы пациентов СРК ( $p < 0,001$ ).

Интересно, что в группе женщин, больных СРК, снижена частота гетерозиготного генотипа СТ-819, повышена частота гомозиготного генотипа СС и выявлена комбинация генотипов *IL10* СС-819-СА-592, носительство которой повышает вероятность развития СРК в русской популяции, проживающей в конкретном регионе.

По данным исследований, включающих пациентов украинской популяции ( $n = 97$ ), оказалось, что SNP С-592-А *IL10* и аллели А и С (ОШ = 8,71) подавляют активность факторов, ограничивающих воспалительный ответ [25, 26]. Результаты изучения полиморфных вариантов дикого типа гена *IL10* (С-592-А, С-819-Т, G-1082-А) у пациентов ВЗК однородной этнической украинской когорты ( $n = 53$ ), представлены в 2017 г. Е.А. Кирьян [27]. В исследовании также включены 49 здоровых лиц, 36 пациентов с полипами толстой кишки, 46 пациентов с СРК и 30 пациентов с колоректальным раком и наличием в анамнезе ВЗК, полипов и СРК. Оказалось, что SNP гена *IL10* -592AC (rs1800872) дикого типа в исследуемых группах встречался с одинаковой частотой. SNP *IL10* -1082AG (rs1800896) статистически значимо чаще наблюдали у пациентов с ВЗК (16 чел., 30,2 %,  $p < 0,05$ ) и в группе с полипами толстой кишки (17 чел., 47,2 %,  $p < 0,01$ ), относительно контрольной группы здоровых лиц. Частота SNP дикого типа гена *IL10* -829CT (rs1800871) выше, чем в контрольной группе здоровых лиц, у пациентов с СРК – 30 (65,2 %,  $p < 0,05$ ); в остальных группах статистической значимости нет. У пациентов всех исследуемых групп были выявлены гетерозиготные SNP гена *IL10*. Гомозиготный *IL10* (С592А, С819Т, G1082А) по обоим аллелям также определили во всех группах, кроме пациентов

с полипами толстой кишки. У пациентов контрольной группы здоровых лиц не выявили локус -829CT, в группе с колоректальным раком не выявили -592AC и -829CT. Отмечался статистически значимо более частый гомозиготный полиморфизм -1082А и G у пациентов с СРК ( $p < 0,05$ ), что, возможно, по мнению автора, определяет взаимосвязь данных изменений с возникновением заболевания. С нашей точки зрения, уникальность представленных исследований российских и украинских авторов в том, что получены концептуально схожие результаты в однородных популяционных когортах, которые могут иметь практическое значение в персонализированном подходе к диагностике и лечению пациентов как с ВЗК, так и СРК с учётом выявленной модели в сети межгенных взаимодействий. Исследователи из Индии [28], в отличие от результатов генотипирования пациентов-славян, показали высокую ассоциацию генотипа -592AA с группой СРК ( $n = 56$ ) и группой пациентов ЯК ( $n = 36$ ), относительно здоровых пациентов группы контроля ( $n = 16$ ). Но авторы не выявили значимости различий в группах по частоте распределения аллелей *IL10*-1082А/Г, а также *IL10*-819С/Т. Следует отметить, что это исследование проведено на небольшой выборке и не указана популяционная однородность изучаемых групп.

Mijac D., Petrovic I.V. и соавт. (2016 г.) представили результаты исследования G-1082A, C-819T и rs3024505 в сербской когорте пациентов с ВЗК (БК –  $n = 107$ ; ЯК –  $n = 99$ ), причём генотипы всех проанализированных SNP *IL10* находились в равновесии Харди – Вайнберга, но авторы исключили из анализа rs1800872 (С-592А), так как проведёнными ранее исследованиями Turner D.M. и соавт. (1997 г.) было показано, что С-819Т и С-592А находятся в полном неравновесном состоянии связей у европеоидов, т. е. гаплотипы GCC, ACC и ATA присутствуют только в белой популяции людей [29]. Статистически значимая ассоциация выявлена между носительством полиморфизма *IL10* rs3024505 и БК, при этом Т-аллель определён как потенциальный маркер восприимчивости к БК. Интересно, что в странах Западной Европы Т-аллель rs3024505 статистически значимо ассоциирован как с ЯК, так и с БК, но в странах Восточной Европы такой связи не выявлено. Полиморфизмы в промоторной области гена *IL10* (G-1082A и C-819T) не были связаны с какой-либо формой ВЗК в изучаемой сербской когорте [29].

Диаметрально противоположные данные получили Tedde A. с соавт. (2008 г.), проанализировав результаты исследования пациентов с язвенным колитом итальянской когорты ( $n = 203$ ) и 391 человека группы сравнения. Оказалось, что частота аллеля -1082А была статистически значимо выше у пациентов, чем в контроле ( $p = 0,00003$ ), частота аллеля -1082G находится в низкой ассоциации с ЯК ( $p < 0,001$ ); частоты генотипа -1082 также статистически значимо различались между пациентами с ЯК и контролем ( $p = 0,0001$ ). Частоты аллелей и генотипов -819 ТС/С статистически значимо не ассоциировались с ЯК. Частоты гаплотипов -1082А/-819С и -1082А/-819Т имели более низкую промоторную активность и были статистически значимо выше у пациентов с ЯК ( $p = 0,0004$ ). Авторы обнаружили гендерную разницу в частотах аллеля -1082А ( $p = 0,00004$ ) и генотипа ( $p = 0,0002$ ) только между пациентками с ЯК и контрольной группой; такой же результат был получен для гаплотипов -1082А/-819С и -1082А/-819Т ( $p = 0,0006$ ). Авторы заключают, что жен-

щины с генотипами AG/AA IL10 и AC/AT имеют более высокий риск развития ЯК в более молодом возрасте. Это открытие авторы объяснили более низкой продукцией *IL10*, связанной с аллелем -1082A, и понижающим регулирующим действием эстрогенов на *IL10* [30]. Ещё одно исследование итальянской когорты М. Girardelli и соавт. (2018 г.), основанное на многофакторном анализе и прогнозировании методом «in silico», секвенированных 94 вариантов генов, доказано ассоциированных с развитием ВЗК, не выявило прогностического влияния генов *NOD2*, *IL10(-1082A)* и *IL10RB* на ранний или очень ранний дебют ВЗК [31].

В систематическом обзоре, проведённом группой венгерских авторов в 2014 г. [32], представлен анализ 130 публикаций, посвящённых ассоциативным связям интерлейкинов и их полиморфизмов с воспалительными заболеваниями кишечника с глубиной поиска в 10 лет. В исследованиях полногеномных ассоциаций rs3024505 ген *IL10* показал наиболее значимую ассоциацию в комбинированных проверочных выборках ЯК, а с БК – слабой. Подобные результаты представлены в крупномасштабном исследовании 440 794 SNP локусов восприимчивости к ЯК в большой выборке из 1167 пациентов из английской, немецкой, бельгийской и нидерландской когорт пациентов и 777 здоровых людей группы контроля [33]. Спустя несколько лет, в исследовании 1652 пациентов с ЯК из Австралии и Новой Зеландии (контрольная группа здоровых лиц составила 2363 чел.), из 29 однонуклеотидных полиморфизмов с доказанной генетической предрасположенностью к БК 28 не были связаны с ЯК, высокую ассоциацию показал только rs3024505. Это доказывает низкий уровень перекрытия между двумя основными формами ВЗК для изучаемых SNP [34].

В исследовании белой когорты из мадридского региона [35] генотипировали 242 испанских пациентов с язвенным колитом и 228 пациентов с болезнью Крона, а также этнически подобранную группу контроля (572 здоровых субъекта). Впервые в испанской популяции выявили ассоциативные связи между БК и двумя аллелями: IL10G14 микросателлитным аллелем и -1082G аллелем в промоторной области гена *IL10*, их совместное присутствие увеличивает риск развития БК подвздошной и толстой кишки ( $p = 0,00006$ ,  $OR = 3,18$ ). Более слабый эффект наблюдали у пациентов с распространённым ЯК. Следует отметить, что существование в промоторе гена *IL10* двух независимых факторов восприимчивости может объяснить полученные ранее отрицательные результаты в ассоциативных связях с развитием ВЗК, поскольку отсутствуют данные по их одновременному изучению.

В другом испанском исследовании [36] (99 пациентов с ЯК и 146 с БК, группа сравнения – 343 здоровых добровольца) выявили повышенную частоту встречаемости стероидозависимых форм ВЗК среди пациентов с полиморфизмом IL10-1082AA ( $p < 0,0001$ ; ЯК –  $p = 0,004$ ; БК –  $p = 0,003$ ). Выявлены ассоциации данной генетической вариации с пенетрирующим типом БК ( $p = 0,010$ ), а также с её внекишечными проявлениями в форме артрита ( $p = 0,011$ ). Однако в ранее проведённом исследовании неоднородной испанской когорты пациентов [37] с аналогичным дизайном, ассоциации нуклеотидов гена *IL10* -1082A/A (rs1800896), -592A/C (rs1800872), -819C/T (rs1800871) с ВЗК не обнаружено.

В 2013 г. Н. Zhu и соавт. представили результаты мета-анализа, в который вошли исследования в период с 1999 по 2012 г., включающие базы данных генотипирования 7704 пациентов с ВЗК и 9881 человека группы контроля и оценивающие связь между полиморфизмом -1082A/G в гене *IL10* и риском развития ВЗК. Два исследования были представлены азиатской когортой (307 пациентов и 405 здоровых лиц), остальные 7397 пациентов – когорты европеоидов. Проведённый анализ выявил повышенный на 28 % риск развития болезни Крона у людей с гетерозиготным генотипом GA IL10 ( $OR = 1,28$ , 95 % ДИ: 1,05–1,55) и на 22 % ( $OR = 1,22$ , 95 % ДИ: 1,02–1,46) – у носителей аллеля G. Стратифицированные по этническому признаку значимые ассоциации обнаружили у европейской когорты пациентов: GG + GA по сравнению с AA ( $OR = 1,23$ , 95 % ДИ: 1,02–1,48,  $p = 0,034$ ); GA по сравнению с AA ( $OR = 1,29$ , 95 % ДИ: 1,04–1,59,  $p = 0,018$ ). При этом значимой ассоциации в азиатской популяции не нашли [22]. По данным другого метаанализа, изучавшего носительство полиморфизма -819C/T гена *IL10* и риски возникновения ВЗК, опубликованного в 2016 г. [38] и включающего 1890 пациентов и 2929 человек группы контроля, оказалось, что полиморфизм -819C/T гена *IL10* может быть связан с восприимчивостью к БК как в европеоидной, так и в азиатской когорте. Как в общем статистическом анализе, так и в анализе этнических подгрупп не было выявлено связи IL10-819C/T и ВЗК. Но в анализе подгрупп ЯК и БК значимую ассоциацию выявили в подгруппе БК: -819C/T против -819C/C ( $OR = 0,68$ , 95 % ДИ: 0,48–0,97). Несмотря на качественно проведённый анализ в относительно однородных когортах, азиатская группа представлена небольшой выборкой – 153 пациента и 207 человек группы контроля; авторы считают, что существует необходимость широкомасштабного исследования азиатской популяции. Противоположные результаты выявил метаанализ Н. Lv, Y. Jiang и соавт. [39], проведённый в 2014 г., где продемонстрирована взаимосвязь -819C/T с риском развития ВЗК ( $OR = 1,093$ , 95 % ДИ: 1,004–1,190) у представителей европейской когорты, а также ассоциации БК с полиморфизмами -819C/T (C против T:  $OR = 1,104$ , 95 % ДИ: 1,010–1,206; CC + CT против TT:  $OR = 1,328$ , 95 % ДИ: 1,006–1,754; CC против TT:  $OR = 1,339$ , 95 % ДИ: 1,008–1,778) и ЯК (CC против CT + TT:  $OR = 1,188$ , 95 % ДИ: 1,019–1,385). Кроме того, не было обнаружено значимой связи между полиморфизмом -592C/A и ВЗК, а также БК или ЯК, но чётко определена связь полиморфизмов *IL10* -1082G/A и риском развития ВЗК. В ранее исследованиях корейской популяции, проведённых Т.Н. Kim [40], различий частот полиморфизмов в промоторной области *IL10* между больными ЯК ( $n = 91$ ) и группой контроля ( $n = 200$ ) не выявлено. Также не обнаружено статистически значимых различий в частоте встречаемости IL10-1082GA у пациентов турецкой когорты (120 пациентов с ЯК, 70 – с БК) и контрольной группы ( $n = 105$ ) [41]. Спустя 8 лет после этой публикации, ещё одно исследование группы этнических турков (51 чел. с ЯК, 18 чел. с БК и 100 здоровых лиц), проживающих в Черноморском регионе Северной Турции [42], не выявило различий в частоте встречаемости IL10-1082GA в этих группах, но была обнаружена статистически значимая разница в снижении частоты полиморфизмов гена *IL10* -819A и -819C в группе контроля, относительно групп БК и ЯК соответственно. В этнически однородной

когорте пациентов из Саудовской Аравии (84 чел. с ЯК, 95 чел. с БК и 200 здоровых лиц) [43] выявлено значительное повышение частоты генотипа IL10-1082GG ( $p = 0,02$ ) у пациентов с ВЗК (15,08 %) по сравнению с представителями контрольной группы (7,50 %). Гомозиготный вариант IL10-AA встречался значительно реже ( $p = 0,02$ ) у пациентов с ВЗК (9,50 %) по сравнению с контролем (17,50 %). Так же, как и в исследовании турецкой популяции, гетерозиготный вариант IL10-1082G/A с одинаковой частотой встречался и у пациентов, и у группы сравнения ( $p = 0,99$ ). При стратификации по нозологическим группам ВЗК, обнаружено, что генотип -GG чаще встречался среди пациентов с БК, в то время как частота генотипа AA была значительно ниже по сравнению с контролем. Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между группой ЯК и группой контроля не было. Частота IL10-819CC составляла 33,52 % у пациентов с ВЗК по сравнению с 41,50 % в группе сравнения, в то время как СТ составлял 38,12 % у пациентов с ВЗК по сравнению с 48,50 % в контроле. Не выявлено различий в частоте встречаемости гомозиготного генотипа TT среди пациентов с ВЗК и у здоровых лиц (10,61 против 10,0 %). Встречаемость IL10-819C/T не различалась среди исследуемых групп. В иранской когорте пациентов и здоровых лиц, проведённых N. Ebrahimi Daryani и соавт. (140 здоровых лиц, 40 пациентов с БК и 35 – с ЯК), ни аллели, ни частоты генотипов полиморфизмов IL10 (-1082A/G, -592A/C, -819T/C) не были связаны с ВЗК [44].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника во всём мире, затрагивающий социально активных людей молодого детородного возраста, диктует необходимость медикаментозного персонифицированного контроля за течением и развитием заболевания с применением новейших научных разработок. На сегодняшний день подтверждено более 163 полиморфизмов генов восприимчивости к ВЗК. Роль противовоспалительного интерлейкина-10, как показывают данные генетических исследований, весьма неоднозначна и различна в ассоциативных связях при болезни Крона и язвенном колите. Результаты этих исследований отличаются внутри европеоидной когорты стран Западной и Восточной Европы, стран Ближнего Востока и Азии, Африканского континента, что подтверждает реализацию генетической информации с учётом этнической принадлежности и длительного проживания популяционной когорты в одной географической зоны. По данным большинства исследований, результаты генотипирования для IL10-1082G/A полиморфизма показали, что генотип -1082GG и аллель G восприимчивы к ВЗК; генотип AA и аллель A резистентны к ВЗК; в ряде исследований (когорты пациентов Ближнего Востока, Мексики, Западной Европы, Индии, Англии) эти показатели характерны для БК.

Тем не менее, в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма IL10-1082G/A между пациентами с ВЗК и контрольной группой в различных популяциях других регионов даже в пределах одной географической зоны, в частности, IL10-1082G/A полиморфизм не связан с предрасположенностью к ВЗК в немецкой, латино-испанской и турецких когортах. Также обнаружили восприимчивость женского пола и молодого

возраста с генотипами AG/AA IL10-1082G/A к язвенному колиту в европейской популяции. Носительство генотипа -1082AA является релевантным фактором риска развития стероидозависимого ВЗК. Существует мнение, что люди, генетически предрасположенные к выработке меньшего количества IL10, подвергаются более высокому риску развития ВЗК, а частота высокого уровня IL10 аллель продуцента (-1082G) снижен во всей группе ВЗК и у больных ЯК по сравнению с нормой. Два других полиморфизма гена IL10 (-819C/T и -592C/A), по данным большинства исследователей, не связаны предрасположенностью к ВЗК, поскольку частотное распределение генотипов и аллелей этих двух полиморфизмов статистически значимо не различалось. Точный механизм, с помощью которого IL10 влияет на восприимчивость и патогенез ВЗК, окончательно не ясен, воспаление кишечника при ВЗК контролируется сложным взаимодействием врождённых и адаптивных иммунных механизмов и нуждается в дальнейшем изучении.

#### Конфликт интересов

Представленный обзор не имеет спонсорской поддержки. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Авторы заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и конфликтов интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018; 30(1): 1-10. doi: 10.1515/jbcp-2018-0036
2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 6008. doi: 10.3390/ijms 20236008
3. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Management of severe ulcerative colitis: An up-to-date. *Rev Med Chil*. 2017; 145(1): 75-84. doi: 10.4067/S0034-98872017000100013
4. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut*. 2012; 61: 918-932.
5. Kim JW, Hwang SW, Park SH, Song TJ, Kim MH, Lee HS, et al. Clinical course of ulcerative colitis patients who develop acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(19): 3505-3512. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3505
6. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 115(8): 5-7.
7. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*. 1997; 24: 1-8. doi: 10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001
8. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 380: 191-212. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5
9. Llopiz D, Ruiz M, Silva L, Sarobe P. Enhancement of anti-tumor vaccination by targeting dendritic cell-related IL-10. *Front Immunol*. 2018; 9: 1923. doi: 10.3389/fimmu.2018.01923
10. Diaz Orea MA, Muñoz Perez V, Gómez Conde E, Castellanos Sánchez VO, Gonzalez Lopez R, Flores Alonso JC, et al. Expression of cytokines interleukin-2, interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  in gastric adenocarcinoma biopsies obtained from Mexican patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(2): 577-582. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.2.577
11. Tian S, Yan Y, Qi X, Li X, Li Z. Treatment of type II collagen-induced rat rheumatoid arthritis model by interleukin 10 (IL10)-

mesenchymal stem cells (BMSCs). *Med Sci Monit.* 2019; 25: 2923-2934. doi: 10.12659/MSM.911184

12. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu M, Mitran C, Mitran M, et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3): E739. doi: 10.3390/ijms20030739

13. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine.* 2017; 90: 169-176. doi: 10.1016/j.cyt.2016.11.010

14. Dai W, Ye Z, Lu H, Su Q, Li H, Li L. Meta-analysis of the relationship between single nucleotide polymorphism of IL-10-1082G/A and rheumatic heart disease. *Oncotarget.* 2018; 9(15): 12343-12350. doi: 10.18632/oncotarget.23901

15. Mohammadi S, Saghaeian Jazi M, Zare Ebrahimabad M, Eghbalpour F, Abdolahi N, Tabarraei A, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population. *Int J Immunogenet.* 2019; 46(1): 20-30. doi: 10.1111/iji.12407

16. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 683-676.

17. Geginat J, Larghi P, Paroni M, Nizzoli G, Penatti A, Pagani M, et al. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 30: 87-93.

18. Huber S, Gagliani N, Esplugues E, O'Connor W, Huber FJ, Chaudhry A, et al. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3- and Foxp3+ regulatory CD4+ T-cells in an interleukin-10-dependent manner. *Immunity.* 2011; 34: 554-565.

19. Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М. и др. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека. *Иммунология.* 2006; 27(1): 9-13.

20. Al-Robayan A, Arfin M, Saleh Al-Meghaiseeb E, Al-Amro R, Al-Asmari AK. Inflammatory bowel disease: The association of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease.* 2016: 21. doi: 10.5772/65380

21. Engelhardt KR, Grimbacher B. IL-10 in humans: Lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014; 380: 1-18. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5

22. Zhu H, Lei X, Liu Q, Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: A meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine.* 2013; 61(1): 146-153. doi: 10.1016/j.cyt.2012.09.009

23. Сташкевич Д.С., Василенко А.Г., Иванова Е.Л. Полиморфизм гена IL-10 у больных неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздражённого кишечника русской популяции Челябинской области. *Вестник ЧелГУ.* 2015; 21(376): 23-27.

24. Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Межгенные взаимодействия генов цитокинов IL1, IL1ra, IL6, IL10 и TNFa у больных синдромом раздражённого кишечника и неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области. *Медицинская иммунология.* 2018; 6: 921-926.

25. Дорофеев А.Э., Вдовиченко В.И., Нагурна Я.В., Хальди Хатем, Дорофеева А.А. Сравнительная распространённость и особенности течения неспецифического язвенного колита в странах одного географического меридиана: Украина – Тунис. Проверка гипотезы «Север – Юг». *Гастроэнтерология.* 2019; 53(1): 34-38. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163455

26. Dorofeyev AE, Kharchenko NV, Rudenko NN, et al. The peculiarities of genetic profile in patients with inflammatory bowel disease in Ukraine and strategy for their management. *Modern Gastroenterology.* 2017; (93): 22-29.

27. Кирьян Е.А. Особенности влияния генетических факторов на развитие кишечной патологии. Актуальны

проблеми сучасної медицини. *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2017; 4-2(60): 169-172.

28. Manish T, Pankaj K, Jitendra C, Artrika R, Neha G, Vinod D, et al. Assessment of allelic and genotypic distribution of IL-6 and IL-10 cytokine genes in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis.* 2014;20(suppl 1): S99-S100.

29. Mijac D, Petrovic IV, Djuranovic S, Perovic V, et al. The polymorphism rs3024505 (C/T) downstream of the IL10 gene is associated with Crohn's disease in Serbian patients with inflammatory bowel disease. *Tohoku J Exp Med.* 2016; 240(1): 15-24.

30. Tedde A, Putignano LA, Bagnoli S, Congregati C, Milla M, Sorbi S, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43(6): 712-718.

31. Girardelli M, Basaldella F, Paolera SD, Vuch J, Tommasini A, Martelossi S, et al. Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease. *Gene.* 2018; 645: 18-29.

32. Magyari L, Kovessi E, Sarlos P, Javorhazy A, Sumegi K, Meleg B. Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3208-3222. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3208

33. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 1319-1323. doi: 10.1038/ng.221

34. Doecke JD, Simms LA, Zhao ZZ, Huang N, Hanigan K, Krishnaprasad K, et al. Genetic susceptibility in IBD: overlap between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis.* 2013; 19: 240-245. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810041

35. Fernandez L, Martinez A, Mendoza JL, Urcelay E, et al. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD. *Inflam Bowel Dis.* 2005; 11(8): 739-743.

36. Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L, Mozo L, et al. TNF alpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 1039-1047.

37. López-Hernández R, Valdés M, Campillo JA, Martínez-García P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet.* 2015; 42(1): 38-45.

38. Wu H, Guo JJ, He Y, Yin H, Shu JC. Relationship between IL-10 gene -819C/T polymorphism and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Afri Health Sci.* 2016; 16(3): 866-872. doi: 0.4314/ahs.v16i3.30

39. Lv H, Jiang Y, Li J, Zhang M, Shang Z, Zheng J, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(3): 1299-1310.

40. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim JW. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Kor J Gastroenterol.* 2003; 42(5): 377-386.

41. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(5): 559-565.

42. Gok I, Uçar F, Ozgur O, Efe H. Analysis Of cytokine gene polymorphism allelic variation in the Turkish population with inflammatory bowel disease. *Biomed Res.* 2014; 25(4): 26-34.

43. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor-α and -β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016; 9: 133-140. doi: 10.2147/JIR.S101225

44. Daryani EN, Saghazadeh A, Moossavi S, Sadr M, Shahkarami S, Soltani S, et al. 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

## REFERENCES

1. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative coli-

tis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018; 30(1): 1-10. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0036

2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 6008. doi: 10.3390/ijms20236008

3. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Management of severe ulcerative colitis: An up-to-date. *Rev Med Chil*. 2017; 145(1): 75-84. doi: 10.4067/S0034-98872017000100013

4. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut*. 2012; 61: 918-932.

5. Kim JW, Hwang SW, Park SH, Song TJ, Kim MH, Lee HS, et al. Clinical course of ulcerative colitis patients who develop acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(19): 3505-3512. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3505

6. Serebrennikova SN, Seminskiy IZh, Semenov NV, Guzovskaya EV. Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 115(8): 5-7. (In Russ.).

7. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*. 1997; 24: 1-8. doi: 10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001

8. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 380: 191-212. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5

9. Llopiz D, Ruiz M, Silva L, Sarobe P. Enhancement of antitumor vaccination by targeting dendritic cell-related IL-10. *Front Immunol*. 2018; 9: 1923. doi: 10.3389/fimmu.2018.01923

10. Diaz Orea MA, Muñoz Perez V, Gómez Conde E, Castellanos Sánchez VO, Gonzalez Lopez R, Flores Alonso JC, et al. Expression of cytokines interleukin-2, interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  in gastric adenocarcinoma biopsies obtained from Mexican patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(2): 577-582. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.2.577

11. Tian S, Yan Y, Qi X, Li X, Li Z. Treatment of type II collagen-induced rat rheumatoid arthritis model by interleukin 10 (IL10)-mesenchymal stem cells (BMSCs). *Med Sci Monit*. 2019; 25: 2923-2934. doi: 10.12659/MSM.911184

12. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu M, Mitran C, Mitran M, et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): E739. doi: 10.3390/ijms20030739

13. Sharma N, Toor D. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2017; 90: 169-176. doi: 10.1016/j.cyto.2016.11.010

14. Dai W, Ye Z, Lu H, Su Q, Li H, Li L. Meta-analysis of the relationship between single nucleotide polymorphism of IL-10-1082G/A and rheumatic heart disease. *Oncotarget*. 2018; 9(15): 12343-12350. doi: 10.18632/oncotarget.23901

15. Mohammadi S, Saghaeian Jazi M, Zare Ebrahimabad M, Eghbalpour F, Abdolahi N, Tabarraei A, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population. *Int J Immunogenet*. 2019; 46(1): 20-30. doi: 10.1111/iji.12407

16. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 683-676.

17. Geginat J, Larghi P, Paroni M, Nizzoli G, Penatti A, Paganini M, et al. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016; 30: 87-93.

18. Huber S, Gagliani N, Esplugues E, O'Connor W, Huber FJ, Chaudhry A, et al. Th17 cells express interleukin-10 receptor and are controlled by Foxp3- and Foxp3+ regulatory CD4+ T-cells in an interleukin-10-dependent manner. *Immunity*. 2011; 34: 554-565.

19. Bateneva EI, Trofimov DYu, Khaitov RM, et al. Using quantitative polymerase chain reaction to assess the human cytokine profile. *Immunology*. 2006; 27(1): 9-13. (In Russ.).

20. Al-Robayan A, Arfin M, Saleh Al-Meghaseeb E, Al-Amro R, Al-Asmari AK. Inflammatory bowel disease: The association of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease*. 2016: 21. doi: 10.5772/65380

21. Engelhardt KR, Grimbacher B. IL-10 in humans: Lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 380: 1-18. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5

22. Zhu H, Lei X, Liu Q, Wanga Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: A meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine*. 2013; 61(1): 146-153. doi: 10.1016/j.cyto.2012.09.009Get

23. Stashkevich DS, Vasilenko AG, Ivanova EL. Polymorphism of the IL-10 gene in patients with ulcerative colitis and irritable bowel syndrome in the Russian population of the Chelyabinsk region. *Vestnik ChelGU*. 2015; 21(376): 23-27. (In Russ.).

24. Stashkevich DS, Belayeva SV, Filippova YuYu, Burmistrova AL. Intergenic interactions of genes of cytokines IL1, IL1ra, IL6, IL10 and TNFa in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in the Russian population of the Chelyabinsk region. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 6: 921-926. (In Russ.).

25. Dorogeyev AE, Vdovichenko VI, Nagurna YaV, Haldi Hatem, Dprpfeyeva AA. Comparative prevalence and features of the course of ulcerative colitis in the countries of the same geographic meridian: Ukraine – Tunisia. Testing the North-South Hypothesis. *Gastroenterologia*. 2019; 53(1): 34-38. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163455. (In Russ.).

26. Dorofeyev AE, Kharchenko NV, Rudenko NN, et al. The peculiarities of genetic profile in patients with inflammatory bowel disease in Ukraine and strategy for their management. *Modern Gastroenterology*. 2017; (93): 22-29.

27. Kiryan EA. Features of the influence of genetic factors on the development of intestinal pathology. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2017; 4-2(60): 169-172. (In Russ.).

28. Manish T, Pankaj K, Jitendra C, Artrika R, Neha G, Vinod D, et al. Assessment of allelic and genotypic distribution of IL-6 and IL-10 cytokine genes in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis*. 2014; 20(suppl 1): S99-S100.

29. Mijac D, Petrovic IV, Djuranovic S, Perovic V, et al. The polymorphism rs3024505 (C/T) downstream of the IL10 gene is associated with Crohn's disease in Serbian patients with inflammatory bowel disease. *Tohoku J Exp Med*. 2016; 240(1): 15-24.

30. Tedde A, Putignano LA, Bagnoli S, Congregati C, Milla M, Sorbi S, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 712-718.

31. Girardelli M, Basaldella F, Paolera SD, Vuch J, Tommasini A, Martellosi S, et al. Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease. *Gene*. 2018; 645: 18-29.

32. Magyari L, Kovessdi E, Sarlos P, Javorhazy A, Sumegi K, Mellegh B. Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(12): 3208-3222. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3208

33. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Svontoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet*. 2008; 40: 1319-1323. doi: 10.1038/ng.221

34. Doecke JD, Simms LA, Zhao ZZ, Huang N, Hanigan K, Krishnaprasad K, et al. Genetic susceptibility in IBD: overlap between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 240-245. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810041

35. Fernandez L, Martinez A, Mendoza JL, Urcelay E, et al. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11(8): 739-743.

36. Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L, Mozo L, et al. TNF alpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 1039-1047.

37. López-Hernández R, Valdés M, Campillo JA, Martínez-García P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet.* 2015; 42(1): 38-45.
38. Wu H, Guo JJ, He Y, Yin H, Shu JC. Relationship between IL-10 gene -819C/T polymorphism and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Afri Health Sci.* 2016; 16(3): 866-872. doi: 10.4314/ahs.v16i3.30
39. Lv H, Jiang Y, Li J, Zhang M, Shang Z, Zheng J, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(3): 1299-1310.
40. Kim TH, Kim BG, Shin HD, Kim JW. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Kor J Gastroenterol.* 2003; 42(5): 377-386.
41. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(5): 559-565.
42. Gok I, Uçar F, Ozgur O, Efe H. Analysis Of cytokine gene polymorphism allelic variation in the Turkish population with inflammatory bowel disease. *Biomed Res.* 2014; 25(4): 26-34.
43. Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and - $\beta$  gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2016; 9: 133-140. doi: 10.2147/JIR.S101225
44. Daryani EN, Saghazadeh A, Moossavi S, Sadr M, Shahkarami S, Soltani S, et al. 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

#### Сведения об авторах

**Жилин Иван Валерьевич** – врач-колопроктолог, аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

**Чашкова Елена Юрьевна** – кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Жилина Альбина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

**Марковский Александр Викторович** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>

**Ким Андрей Денсунович** – врач-хирург, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1862-421X>

#### Information about the authors

**Ivan V. Zhilin** – Coloproctologist, Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

**Elene Yu. Chashkova** – Cand. Sc. (Med.), Coloproctologist, Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Albina A. Zhilina** – Cand. Sc. (Med.), Assistant Professor at the Department of Therapy of the Faculty of Advanced Training and Staff Retraining, Chita State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

**Aleksander V. Markovskiy** – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetics of Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-9918-4417>

**Andrey D. Kim** – Surgeon, Junior Research Officer at the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1862-421X>

#### Вклад авторов

Жилин И.В. – концепция и дизайн статьи, поиск литературы, обработка исходного материала, написание текста.

Чашкова Е.Ю. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

Жилина А.А. – дизайн статьи, редактирование текста.

Марковский А.В. – редактирование текста.

Ким А.Д. – поиск источников литературы, подготовка исходного материала.

Статья получена: 09.11.2020. Статья принята: 19.11.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 09.11.2020. Accepted: 19.11.2020. Published: 26.12.2020.