

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА

THE ROLE OF GENETIC PREDICTORS IN PREDICTING THE SEVERITY OF CROHN'S DISEASE

**M. Danilov
A. Chegodar
N. Bodunova
I. Khatkov
S. Bykova**

Summary: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease that occurs with periods of exacerbations and remissions. The etiology of CD is not fully understood. Pathogenetic mechanisms are realized as a result of the interaction of environmental factors, genetic factors, the response of the immune system and changes in the host microbiome, which leads to inflammation of the gastrointestinal mucosa. The variety of clinical manifestations, as well as extraintestinal complications, make it difficult to timely diagnose CD. The clinical picture varies depending on the degree of inflammation, severity and extent of the lesion from minimal clinical symptoms to severe, widespread transmural lesions of the digestive tube. The review presents the role of genetic predictors in the context of predisposition to CD and predicting the severity of its course.

Keywords: Crohn's disease, genetics, HLA, genetic polymorphisms.

Сокращения

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

БК — болезнь Крона

HLA (human leukocyte antigens) — лейкоцитарный антиген человека

MHC (major histocompatibility complex) — гены главного комплекса гистосовместимости

Данилов Михаил Александрович

К.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва
m.danilov@mknc.ru

Чегодарь Анжелика Сергеевна

Врач КЛД, врач-лабораторный генетик,
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва
a.chegodar@mknc.ru

Бодунова Наталья Александровна

к.м.н., Врач-гастроэнтеролог,
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва
n.bodunova@mknc.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич

Академик РАН, д.м.н., профессор,
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва
info@mknc.ru

Быкова Светлана Владимировна

к.м.н., Врач-гастроэнтеролог,
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва
s.bykova@mknc.ru

Аннотация. Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание кишечника, протекающее с периодами обострений и ремиссии. Этиология БК до конца не изучена. Патогенетические механизмы реализуются в результате взаимодействия факторов окружающей среды, генетических факторов, ответа иммунной системы и изменений микробиома хозяина, что приводит к воспалению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Многообразие клинических проявлений, а также внекишечные осложнения создают трудности своевременной диагностики БК. Клиническая картина варьирует в зависимости от степени воспаления, тяжести и протяженности поражения от минимальных клинических симптомов до тяжелого, распространенного трансмурального поражения пищеварительной трубки. В обзоре представлена роль генетических предикторов в контексте предрасположенности к БК и прогнозирование тяжести ее течения.

Ключевые слова: болезнь Крона, генетика, HLA, генетические полиморфизмы.

GWAS (genome-wide association studies) — полногеномный поиск ассоциаций

SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм

Введение

Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание, при котором может поражаться желудочно-кишечный тракт от ротовой полости до заднего про-

хода, что обеспечивает гетерогенность клинических проявлений. Многообразие клинических проявлений, а также внекишечные осложнения создают трудности своевременной диагностики БК. Особенности западного образа жизни и урбанизация являются важными факторами риска развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в большей степени БК и в меньшей степени язвенного колита, и обеспечивают рост их заболеваемости [1].

Заболеваемость ВЗК варьирует в зависимости от географического положения и промышленного развития страны. Распространенность БК варьирует в пределах 3,6–7,7 на 100 тысяч человек и прогнозируется, что в ближайшее время она будет значительно возрастать [2]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще всего манифестирует в трудоспособном возрасте до 30 лет. При этом продолжает увеличиваться стоимость лечения больных БК, что указывает на необходимость предвидеть будущие трудности, вовремя диагностировать заболевание и прогнозировать тяжесть его течения, т.к. периоды обострения БК могут быть длительными, а активность заболевания высокой [3]. В отличие от язвенного колита при БК развивается гранулематозное поражение всей толщи стенки кишки [4]. БК характеризуется сегментарным поражением, самая частой локализацией заболевания является терминальный отдел подвздошной кишки. Микроскопическая картина при БК характеризуется утолщением подслизистого слоя, трансмуральным воспалением, наличием продольных язв и неказеозных гранулем. Клиническая картина заболевания проявляется многообразием симптомов: часто болью в животе, повышением температуры тела и диареей. При этом симптомы, как правило, развиваются при наличии субкомпенсированного стеноза пораженного отдела кишки, что зачастую при несвоевременной диагностике и начале лечения может приводить к серьезным хирургическим осложнениям [5].

Основываясь на эпидемиологических, генетических и иммунологических данных, БК считается гетерогенным заболеванием с многофакторной этиологией и сложным патогенезом [6]. В патогенезе заболевания предполагается значение изменений иммунологической реактивности, дисбиотических нарушений, аллергических реакций, генетических факторов, нервно-психических нарушений. Генетическая предрасположенность (связь с *HLA*-антигенами) позволяет реализоваться различным повреждающим факторам: токсины, аутоантигены, бактериальные антигены и другие [7].

Лейкоцитарные антигены человека (*HLA*)

Лейкоцитарные антигены человека, располагаются в хромосоме *bp21.3* и кодируют мембранные белки главного комплекса гистосовместимости (от англ. *MHC*, *major*

histocompatibility complex), отвечающие за регуляцию иммунной системы. К функциям МНС относятся процессинг антигена, его презентация для распознавания иммунными клетками, передача сигналов трансдукции и регуляция факторов транскрипции [8].

Молекулы МНС, кодируемые *HLA* 1-го класса, присутствуют на поверхности большинства соматических клеток и представляют собой эндогенные антигены, для распознавания иммунными клетками. Это происходит путем расщепления белка антигена на короткие пептиды, которые в свою очередь транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с МНС 1-го класса и переносятся к поверхности клетки. Представленный антиген распознается CD8+ Т-клетками и становится эффекторным к Т-лимфоцитам и естественным клеткам-киллерам, продуцирующим лимфокины и хемокины, в случае чужеродности представленного антигена. Это способствует привлечению других клеток, обладающих цитолитической активностью к очагу воспаления, и разрушению чужеродных клеток [9].

Существует несколько гипотез, пытающихся объяснить, каким образом вариабельность в генах *HLA* 1-го класса может вызвать БК. Молекулы *HLA* 1-го класса играют важную роль в распознавании инфекций бактериальной и вирусной природы, поэтому взаимодействие с этими микроорганизмами в кишечнике, может приводить к развитию БК посредством молекулярной мимикрии (активируя Т-клетки и действуя как суперантигены). Помимо данного механизма *HLA* 1-го и 2-го класса способствуют большей презентации антигена для CD8+ и CD4+ Т-клеток, а также подавляют активность клеток-киллеров, контролируя баланс между активирующими и тормозными рецепторами на их поверхности [10].

На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований, доказывающих важность *HLA* аллелей в развитии БК. Гены *HLA*-системы различаются в зависимости от национальной принадлежности человека. Было обнаружено, что у жителей Японии имеется положительная ассоциация *HLA-DR4* и *-DQ4* с БК (*-DRB1*0405*, *-DRB1*0410*, *-DQA1*03*, *-DQB1*0401* и *-DQB1*0402* — положительная связь, *-DRB1*1501*, *-DRB1*1302* и *-DQB1*0602* — отрицательная связь). Данные мета-анализа 2014 г. Свидетельствуют о положительной взаимосвязи *HLA-DRB1*0405* и отрицательной с *DRB1*1502*, при этом другие локусы, о которых сообщалось ранее, подтверждены не были. Анализ генов *-DP* не продемонстрировал значимую связь с БК. Анализ гаплотипов выявил положительную связь *-DRB1*0405*, *-DQA1*03*, *-DQB1*0401*, *DRB1*0410*, *-DQA1*03*, *-DQB1*0402* и *-DRB1*0802*, *-DQA1*03*, *-DQB1*0402* гаплотипов с болезнью Крона, и отрицательную — *DRB1*1501*, *-DQA1*0102*, *-DQB1*0602* и *-DRB1*1302*, *-DQA1*0102*, *-DQB1*0604*. Доказано, что аллель *HLA-DQB1*04* является предиктивным

при развитии БК, а *HLA-DQA1*0102* является протективным [11].

Гены *HLA* 2-го класса играют основную роль в генетической предрасположенности к БК, потому что их продукты участвуют в презентации антигенов и иммунной реакции. В нескольких исследованиях была продемонстрирована ассоциация между генотипами *HLA-DR* и *-DQ* и развитием БК, однако многие подобные ассоциации до сих пор спорны. В настоящее время доказана положительная ассоциация БК с *-DR7*, *-DRB3*0301* и *-DQ4*, отрицательная — с *-DR2* и *-DR3*. Периферические артропатии при БК являются *HLA*-ассоциированным проявлением заболевания (*HLA-B*27*) [12].

Данные международных исследований, изучающих ассоциацию *HLA* 1 и 2-го класса с БК, противоречивы. С одной стороны, это ограниченные выборки пациентов, с другой стороны — разнородность по национальной принадлежности, а также отличия используемых методов и клинического течения заболевания. При изучении французской популяции, было продемонстрировано увеличение частоты аллеля *-DQB1*0501* и снижение частоты аллелей *-DQB1*0602/0603*. В ходе проведенного анализа *-DRB1* были получены данные о 3-х ассоциациях: увеличение частоты аллелей *-DRB1*01* и *-DRB1*07* и снижение частоты аллеля *-DRB1*03* [13].

Среди жителей Кавказа имеются значимые различия в частоте аллеля *-DRB1*03*: у пациентов со свищевой формой БК — 3 %, у здоровых пациентов — 25 %. Внекишечные проявления БК чаще были связаны с аллелем *-DRB1*03*, а аллель *HLA-B*44* был более связан с БК с симметричным артритом. Таким образом, отбор с БК и отсутствием аллеля *-DRB1*0103* может влиять на тактику ведения пациентов, в частности более агрессивно-го хирургического лечения пациентов данной группы. Akolkar и соавт. Провели *HLA*-типирование среди Ашкеназов с БК и не выявили взаимосвязь с *-DR1* или *-DR13*, кроме того, имелась отрицательная ассоциация с *-DR7* и *-DQ2* [14].

Okada и соавт. Пришли к выводу, что гаплотип *HLA-B*5201*, *-Cw*1202*, *-DRB1*1502* оказывает протективное действие в отношении БК у населения Японии. Специфические патогены, распознаваемые этим гаплотипом, будут способствовать пролиферации и дифференцировке наивных Т-хелперов и индуцировать их дисбаланс в кишечном иммунном ответе [15]. Вопреки результатам японских ученых, данный гаплотип не имеет такого влияния на европейское население.

Существует ассоциация между локусами и генами *MIR21* и *HLA*-системы, выявленная при помощи GWAS (genome-wide association studies). Периферические артропатии при целиакии хорошо известны и классифи-

цируются как *HLA-B*27*-связанная спондилоартропатия. Однако предыдущие исследования *HLA*-системы при БК продемонстрировали эту ассоциацию только с основным проявлением заболевания, а не с периферической артропатией. Артропатия 1-го типа была связана с *HLA-DRB1*0103* (*-DR103*, редкий подтип *-DR1*) у 33 % и сочетается с внекишечными проявлениями (артропатия, узловатая эритема, увеит), *-B*35* у 30 % и *-B*27* у 26 % пациентов. Напротив, тип 2 был связан с *HLA-B*44* в 62 % [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что клиническая классификация артропатий на 1 и 2 тип соотносится с различными иммуногенетическими типами, это означает, что гены *HLA* играют важную роль в определении клинического течения артропатии при БК. Периферическая артропатия 2-го типа не связана аллелем *HLA-B*27* и его иммуногенетическими характеристиками, это указывает на отличную этиологию других серонегативных спондилоартритов. Было высказано предположение, что *HLA-B*44*, который связан с артропатией 2-го типа, может являться частью расширенного гаплотипа с *-DR4* при ревматоидном артрите, особенно в сочетании с синдромом Фелти [17]. Выявлена ассоциация с *-DRB1*0103* у пациентов распространенным или тяжелым течением БК. Взаимосвязь *-DRB1*0103* и *-B*52* с язвенным колитом и БК в форме колита предполагает наличие по крайней мере одного общего фактора риска в системе генов *HLA*, который является потенциальной молекулярной основой воспаления толстой кишки. Наибольший интерес представляет *HLA-DRB1*0401*, который является аллелем предрасположенности при БК и протективным аллелем при язвенном колите. Таким образом, ген *HLA*, вероятно, будет наиболее полезным в прогнозировании течения заболевания у больных с установленным диагнозом БК или язвенный колит [18].

БК может проявляться в виде индифферентных форм, и гипотетически может являться не заболеванием, а синдромом, который имеет различные патогенетические механизмы, которые в свою очередь могут приводить к различным клиническим проявлениям и фенотипам. На течение заболевания могут влиять различные аллели *HLA*-системы: значимая ассоциация имеется между *HLA-DR5* и терминальным илеитом при БК, а также *-Bw51* и БК тонкой кишки [14].

Важно отметить изучение роли в развитии БК неклассических *HLA-E*, *-eF* и *-G*. Например, отсутствие *HLA-G* при БК может быть использовано в диагностических целях в случаях неопределенного колита. Делеционный полиморфизм *14bp* в гене *HLA-G* присутствует у пациентов после илеоцекальной резекции (47 % против 27.3 % у пациентов, которым подобные вмешательства не выполнялись) [19].

Генетические полиморфизмы

Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов

и экспрессия некодирующих РНК, играют важную роль в патогенезе БК посредством влияния на дифференцировку клеток, транскрипцию генов и иммунологическую регуляцию.

Эпигенетические изменения в ДНК пациентов с БК могут дать важную информацию о том, как может развиваться заболевание в зависимости от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, а также могут способствовать эффективному скринингу пациентов с БК и разработке новых методов лечения заболевания. Adams и соавт. Идентифицировали 65 отдельных локусов *-CpG*, когда цитозин (C) располагается рядом с гуанином (G) в последовательности с ДНК с измененным статусом метилирования, которые имели эпигеномное значение. Кроме того, ученые обнаружили 19 различно метилированных областей, демонстрирующих однонаправленное изменение метилирования, а также статистически значимые изменения метилирования генов *HLA*-системы и локуса *MIR21* [20]. Существуют значительные различия в метилировании ДНК при БК, определяющие болезнь-ассоциированный эпигеном.

Одним из факторов риска развития ВЗК является наличие генетических изменений (в частности, однонуклеотидного полиморфизма (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)) в генах, ассоциированных с БК и язвенным колитом. В связи с этим представляет интерес выяснение возможной роли однонуклеотидных полиморфизмов в патогенезе БК.

Мутации в *NOD2* (*CARD15*) представляет особый интерес. Ген предрасположенности к БК (*NOD2*) был идентифицирован в 16-й хромосоме в 2001 году, а в последующем получил название — *CARD15*. Он кодирует внутриклеточный протеин в моноцитах, клетках Панета, макрофагах, эпителиальных клетках, характеризующийся выраженной способностью к связыванию бактериальных липополисахаридов доменом (*LRR*) [21].

Полиморфные варианты *NOD2/CARD15* (NM_001370466.1) могут модифицировать структуру *LRR* домена или смежной области белка и вызывать измененный ответ на бактериальный агент. Выделяют три наиболее распространенные ассоциированные с болезнью Крона полиморфизмы в *NOD2 Arg702Trp* (*rs2066844*), *Gly908Arg* (*rs2066845*) и *Leu1007fsinsC* (*rs22066847*), которые играют ключевую роль в распознавании и восприятии микробиоты [22]. Проведенные исследования выявили различную степень влияния полиморфных вариантов гена *NOD2/CARD15* на восприимчивость к БК у населения разных стран, а также были получены данные, что идентифицированные полиморфные варианты гена *NOD2/CARD15* достоверно ассоциированы с определенными клиническими формами БК. *NOD2* активирует ядерный фактор *NF-κB*, выполняющий роль внутриклеточного ре-

цептора для компонентов микробных возбудителей. Мутации в гене *NOD2* обуславливают повышенную восприимчивость к болезни Крона, сбалансированный уровень передачи сигналов *NOD* имеет решающее значение для поддержания иммунного гомеостаза. Поэтому изучая генные варианты *NOD2/CARD15* можно прогнозировать ранее начало заболевания и необходимость предстоящего хирургического лечения [21, 23].

Также важную роль играют гены *ATG16L1* и *IL23-R*. [18]. В исследованиях эпителиальных клеток человека Kuballa et al. Наблюдала, что *ATG16L1* (*rs2241880*) имел заметно сниженную эффективность аутофагии *Salmonella* и предположили, что данный вариант связан повышенным риском БК. В метаанализе 24 исследований, включающих в общей сложности 13 022 случая БК и 17 532 контрольных, Zhang et al. Подтвердили связь *ATG16L1* (*rs2241880*) с риском БК у представителей европеоидной расы [24, 30].

В исследовании GWAS был обнаружен функциональный вариант *Arg381Gln IL23R* на хромосоме 1p31, демонстрирующий пониженный риск развития БК [26]. Известно, что *IL-23* действует вместе с другими цитокинами, в частности, *cIL-12* и факторами транскрипции *STAT3*, *JAK2*, и участвует в формировании восприимчивости к БК. [27].

Проведение широкомасштабных исследований GWAS (англ. Genome-wide association studies, GWA study, GWAS) на больших выборках позволяют получать данные об обнаруженных локусах в различных этнических группах и в дальнейшем объединять идентифицированные локусы, характерные для общей популяции. Было проведено большое исследование GWAS, направленное на поиск и обнаружение локусов, связанных с ВЗК среди европейских и неевропейских групп. Анализ ассоциаций позволил выявить 38 локусов предрасположенности к ВЗК: 25 из 38 локусов ранее зарегистрированы для других заболеваний, в том числе аутоиммунных, 13 ранее не ассоциировались с каким-либо заболеванием или признаком, 27 из 38 локусов ассоциированы с болезнью Крона. У 11 локусов семь были классифицированы как специфичные для БК. [25, 31].

Другие результаты GWAS предоставили доказательства того, что варианты в *PRDM1* и *NDP52* определяют восприимчивость к БК. *PRDM1* кодирует фактор транскрипции, экспрессируемый Т- и В-клетками. *NDP52* представляет собой адапторный белок, который участвует в избирательной аутофагии внутриклеточных бактерий и сигнальных молекул, поддерживая роль аутофагии в патогенезе БК. [29].

Вариант гена *PTPN22 R620W* (*rs2476601*) является фактором риска для развития диабета 1 типа и ревматоидного артрита, но при этом защищает от БК [28].

Заключение.

БК связана с генотипами I и II класса HLA-системы. Предрасположенность к развитию заболевания может быть связана с определенными генетическими характеристиками главного комплекса гистосовместимости человека. Дальнейший анализ генетических особенностей этой системы будет способствовать пониманию патогенеза

заболевания, разработке скрининговых программ и индивидуализации лечебной тактики. Современные исследования указывают на важные эпигенетические механизмы, которые участвуют в отдельных основных биологических процессах и, вероятно, играют значительную роль в патогенезе ВЗК, но в этой области необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Song C., Yang J., Ye W. et al. Urban-rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019. V. 13. P. 591–602
2. Piovani D., Danese S., Peyrin-Biroulet L. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses // *Gastroenterology.* 2019. V. 157. P. 647–6593
3. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019;21:40. doi: 10.1007/s11894-019-0705-6.
4. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;35:380–389. doi: 10.1111/jgh.14872
5. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., Daperno M., Kucharzik T., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohn's Colitis.* 2017;11:3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
6. Danilov M.A., Baychorov A.B. and Leontev A.V. «Laparoscopic Ileocecal Resection in Crohn's Disease: the Experience of One Institution.» *J Surg* 17 (2021): 008.
7. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020 Nov 7;15(1):23. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5.
8. Sokolova E.I. *Clinical Immunology. M.: Medicine, 1998; 45 p. Russian (Соколова Е.И. Клиническая иммунология. М.: Медицина, 2008; 45 с..*
9. Haitov RM. *Immunology. M.: GEOTAR-Med, 2009; 320 p. Russian (Хайтов Р.М., Иммунология: учебник. М.: GEOTARMed, 2009; 320 с.*
10. Jarmakiewicz-Czaja, S.; Zielińska, M.; Sokal, A.; Filip, R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes* 2022, 13, 2388. <https://doi.org/10.3390/genes13122388>
11. Kawasaki A, Tsuchiya N, Hagiwara K, Takazoe M, Tokunaga K. Independent contribution of HLA-DRB1 and TNF alpha promoter polymorphisms to the susceptibility to Crohn's disease. *Genes Immun.* 2000 Aug;1(6):351-7. doi: 10.1038/sj.gene.6363689.
12. Rios Rodriguez V, Sonnenberg E, Proft F, Protopopov M, Schumann M, Kredel LI, Rademacher J, Torgutalp M, Haibel H, Verba M, Siegmund B, Podubnyy D. Presence of spondyloarthritis associated to higher disease activity and HLA-B27 positivity in patients with early Crohn's disease: Clinical and MRI results from a prospective inception cohort. *Joint Bone Spine.* 2022 Oct;89(5):105367. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105367.
13. Matri S, Boubaker J, Hamzaoui S, Bardi R, Ayed K, Filali A. Place des genes du complexe d'histocompatibilite dans la pathogenie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Tunis Med.* 2003 May;81(5):289-94. French.
14. Akolkar B., Akolkar Pradip N., Lin Xing-Yu, Heresbach Denis, Manji Ryhana, Katz Seymour, Yang Soo Young, Silver Jack. HLA class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. *Inflamm. Bowel Dis.* 2000;6:71–76.
15. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J. et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011 Sep;141(3):864-871.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.048.
16. Adams AT, Kennedy NA, Hansen R. et al. Two-stage genome-wide methylation profiling in childhood-onset Crohn's Disease implicates epigenetic alterations at the VMP1/MIR21 and HLA loci. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Oct;20(10):1784-93. doi: 10.1097/MIB.000000000000179.
17. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:872632. doi: 10.1155/2013/872632.
18. Younis, Nour, Zareef, Rana, Mahfouz, Rami. 2020/04/01. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Molecular Biology Reports.* Doi: 10.1007/s11033-020-05318-5
19. Mahdi BM. Role of HLA typing on Crohn's disease pathogenesis. *Ann Med Surg (Lond).* 2015 Aug 4;4(3):248-53. doi: 10.1016/j.amsu.2015.07.020.
20. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016 May;48(5):510-8. doi: 10.1038/ng.3528.
21. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* 2011 Sep;4(5):484–95. doi: 10.1038/mi.2011.29.
22. Huang H, Fang M, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature.* 2017 Jul 13;547(7662):173-178. doi: 10.1038/nature22969.
23. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet.* 2016 Jan 9;387(10014):156-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
24. Kuballa, P., Huett, A., Rioux, J.D., Daly, M.J., Xavier, R.J. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One* 3: e3391, 2008.

25. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015 Sep;47(9):979-986. doi: 10.1038/ng.3359.
26. Okazaki T, Wang MH, et al. Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's disease risk in a population-based case-control study: evidence of gene-gene interactions. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Nov;14(11):1528-41. doi: 10.1002/ibd.20512.
27. Pickert G, Neufert C, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med.* 2009 Jul 6;206(7):1465-72. doi: 10.1084/jem.20082683.
28. Wang K, Baldassano R, et al. Comparative genetic analysis of inflammatory bowel disease and type 1 diabetes implicates multiple loci with opposite effects. *Hum Mol Genet.* 2010 May 15;19(10):2059-67. doi:10.1093/hmg/ddq078.
29. Ellinghaus D, Zhang H, et al. Association between variants of PRDM1 and NDP52 and Crohn's disease, based on exome sequencing and functional studies. *Gastroenterology.* 2013 Aug;145(2):339-47. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.040.
30. Gao P, Liu H, Huang H, Sun Y, Jia B, Hou B, Zhou X, Strober W, Zhang F. The Crohn Disease-associated ATG16L1T300A polymorphism regulates inflammatory responses by modulating TLR- and NLR-mediated signaling. *Autophagy.* 2022 Nov;18(11):2561-2575. doi: 10.1080/15548627.2022.2039991.
31. Sazonovs A, Stevens CR, Venkataraman GR, Yuan K. et al. Large-scale sequencing identifies multiple genes and rare variants associated with Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2022 Sep;54(9):1275-1283. doi: 10.1038/s41588-022-01156-2.

© Данилов Михаил Александрович (m.danilov@mknc.ru); Чегодарь Анжелика Сергеевна (a.chegodar@mknc.ru);
Бодунова Наталья Александровна (n.bodunova@mknc.ru); Хатьков Игорь Евгеньевич (info@mknc.ru); Быкова Светлана Владимировна (s.bykova@mknc.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»