

Популяционные особенности распространенности и клинико- диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона

Д.А. Кузнецова^{1,2}, М.В. Мерзляков², Г.В. Вавин^{1,2},
А.С. Разумов¹, В.Л. Эмануэль³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
Кемерово, Российская Федерация

² ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» Минздрава РФ,
Кемерово, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Population features of prevalence and clinical-diagnostic role of NOD2 gene polymorphisms associated with Crohn's disease

D.A. Kuznetsova^{1,2}, M.V. Merzlyakov², G.V. Vavin^{1,2}, A.S. Razumov¹, V.L. Emanuel³

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Kemerovo State
Medical Academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation

² Federal autonomous healthcare institution «Kemerovo Regional Clinical Hospital», Ministry of Healthcare
of Kemerovo region, Kemerovo, Russian Federation

³ State educational institution «Saint Petersburg state Pavlov medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть особенности распро-
страненности и клинико-диагностической значимо-
сти полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена
NOD2, ассоциированных с болезнью Крона (БК),
в различных популяциях и регионах мира.

Aim of review. To discuss features of prevalence
and the clinicodiagnostic role of R702W, G908R and
3020insC NOD2 gene polymorphisms associated to
Crohn's disease (CD) in various populations and regions
of the world.

Кузнецова Дарья Александровна — аспирант кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава России, врач клинической лабораторной диагностики иммунологической лаборатории ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово. Контактная информация: lariwar@mail.ru; 650032, г. Кемерово, ул. 11 линия, 43
Kuznetsova Daria A. — post-graduate student, chair of pathophysiology, medical and clinical biochemistry, State educational government-financed institution of higher professional education «Kemerovo State Medical Academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; doctor of immunology laboratory, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Ministry of Healthcare of Kemerovo region, Kemerovo, Russian Federation. Contact information: lariwar@mail.ru; 650032, Kemerovo, 11 liniya str., 43

Мерзляков М.В. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово
Вавин Г.В. — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лабораторной диагностике ГАУЗ КОКБ, директор ЦНИЛ ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава РФ, г. Кемерово

Разумов А.С. — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава РФ, г. Кемерово

Эмануэль В.Л. — доктор медицинских наук, профессор, академик РМА, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Получено: 22.04.16

Received: 22.04.16

Основные положения. Установлено, что имеются достоверные различия распространенности и клинической реализации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, ассоциированных с БК, не только в разных странах, но и в различных регионах одной страны и среди представителей этнических групп, проживающих в разных регионах. Для одних популяций характерна высокая распространенность указанных полиморфизмов при отсутствии ассоциаций с риском развития БК, для других — их низкая распространенность при наличии таких ассоциаций, для третьих показано отсутствие ассоциаций с риском развития болезни Крона, но их наличие с особенностями клинического течения болезни, эффективностью терапии и необходимостью оперативного лечения.

Заключение. На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что имеются четко выраженные популяционные особенности распространенности и клинко-диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона, что предопределяет необходимость создания международного банка данных о всех нуклеотидных полиморфизмах генов, ассоциированных с различными звеньями патогенеза БК в различных странах и популяциях. Это позволит не только повысить эффективность ранней диагностики и прогноза риска развития болезни Крона, но и выявить средовые факторы, влияющие на клиническую реализацию генетических факторов, что является предпосылкой для разработки патогенетически обоснованных лечебно-профилактических и диагностических мероприятий с учетом популяционных и региональных особенностей.

Ключевые слова: болезнь Крона, полиморфизмы гена NOD2, популяционные особенности, клиническая реализация.

Key points. It is established that there are significant differences in prevalence and clinical manifestations of R702W, G908R and 3020insC polymorphisms of NOD2 gene associated to CD in different countries, as well as in different regions of the same country and in representatives of different ethnic groups enhabiting different regions. Some populations are characterized by high prevalence of the above-mentioned polymorphisms in the absence of CD association, the others are characterized by low prevalence while the association to CD is present, in the third the absence of associations to the Crohn's disease risk is combined to integration of polymorphisms to specific features of the course of disease, treatment efficacy and surgery rate.

Conclusion. According to literature data analysis it is possible to conclude that there are clear population-related features of the prevalence, clinical and diagnostic role of NOD2 genetic polymorphism associated to Crohn's disease that requires development of the international data bank of all genetic nucleotide polymorphisms associated to various stages of CD pathogenesis in different countries and populations. It will allow not only to increase efficacy of early diagnosis and the CD risk prognosis, but to define environmental factors affecting clinical utilization of genetic factors that is a premise for development of pathogenic justified management algorithm encompassing both population-based and regional factors.

Key words: Crohn's disease, NOD2 gene polymorphisms, population features, clinical implementation.

Для цитирования: Кузнецова Д.А., Мерзляков М.В., Вавин Г.В., Разумов А.С., Эмануэль В.Л. Популяционные особенности распространенности и клинко-диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):116-123

For citation: Kuznetsova D.A., Merzlyakov M.V., Vavin G.V., Razumov A.S., Emanuel V.L. Population features of prevalence and clinical-diagnostic role of NOD2 gene polymorphisms associated with Crohn's disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):116-123

Роль генетических факторов в развитии практически всех мультифакторных заболеваний в настоящее время не подлежит сомнению [1]. Одним из таких заболеваний является *болезнь Крона* (БК), любой вариант патогенеза которой клинически реализуется только при наличии определенных сочетаний генетических и средовых факторов. При этом популяционные и индивидуально-генетические факторы могут определять различную клинко-диагностическую и прогностическую значимость у представителей различных популяций [2–4].

Известно более 140 генов, нуклеотидные полиморфизмы которых прямо или косвенно связаны с различными звеньями патогенеза БК. В частности, полиморфизмы генов NOD2, TLR2, TLR4,

TLR9, CARD9 ассоциированы с нарушениями врожденного иммунитета [5–9], полиморфизмы генов TNF- α , TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL-10, IL-4, MST1, IL-18RAP, TGFB1 — с нарушениями вторичного иммунного ответа [9–14], полиморфизмы генов IL-23R, STAT3, JAK2, IL-12B — с нарушениями дифференцировки Th17-лимфоцитов [15–18], полиморфизмы генов DEFB1, TFF1-3, MUC2, MUC3, MUC4 — с нарушениями слизистого и эпителиального барьеров кишечника [19–22], полиморфизмы генов ATG16L1, IRGM, CALCOCO2/NDP52 — с нарушениями аутофагии [23, 24].

Наиболее изученными являются полиморфизмы, ассоциированные с нарушениями врожденного иммунитета, среди которых, по мнению боль-

шинства отечественных и зарубежных исследователей, самой большой клинико-диагностической и прогностической значимостью обладают полиморфизмы гена NOD2. Другое часто встречающееся название этого гена — CARD15.

Наличие двух названий обусловлено особенностями строения кодируемого геном белка, который содержит *нуклеотидсвязывающий домен* (NOD2) и *каспазоактивирующий домен* (CARD15) [25]. Белок, кодируемый этим геном, обозначаемый часто как рецептор NOD2, экспрессируется на моноцитах, гранулоцитах, дендритных клетках, в меньшей степени на Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках кишечника, клетках Панета, а также на кератиноцитах, эпителиоцитах респираторного тракта и эндотелиоцитах [26–28]. Этот рецептор участвует в распознавании и связывании *мурамилдипептидов* (MDP) и *пептидогликанов* (PDG) бактериальной стенки, в результате чего в цитоплазме происходит активация *ядерного фактора транскрипции каппа В* (NF-κB — nuclear transcriptional factor каппа В), который является политропным регулятором многих воспалительных и иммунологических реакций [29–32]. Будучи активированным, NF-κB перемещается из цитоплазмы в ядро, где стимулирует транскрипцию генов интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, *фактора некроза опухоли альфа* (TNF-α) и молекул адгезии лейкоцитов ELAM, тем самым обеспечивая запуск и непрерывное течение воспалительного процесса [32].

Ассоциацию полиморфизмов гена NOD2 с болезнью Крона впервые установили в 2001 г. независимо друг от друга две группы исследователей из Мичиганского университета и Парижского центра изучения человеческого полиморфизма Жана Доссе [5, 6]. На настоящий момент выявлено более 60 полиморфизмов этого гена. Самыми значимыми при развитии БК считаются полиморфизмы, в результате которых происходит замена аргинина на триптофан в 702 положении белка — R702W (C2104T, rs2066844), замена глицина на аргинин в 908 положении — G908R (G2722C, rs2066845) и синтез укороченного на 33 аминокислотных остатка белка вследствие вставки цитидилового нуклеотида в положение 3020 гена (3020insC, rs5743293), что приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона [33].

При наличии указанных полиморфизмов значительно снижается функциональная активность белка NOD2 в распознавании бактериальных MDP и PDG, в результате не происходит должной активации NF-κB, что, в свою очередь, приводит к снижению резистентности кишечной стенки к облигатной и условно-патогенной микрофлоре, снижению внутриклеточной бактерицидности и развитию хронической внутриклеточной инфекции [31, 34, 35]. Определенные сочетания этих

полиморфизмов с популяционными и индивидуально-средовыми факторами или с другими генетическими факторами, например с генетическими дефектами аутофагии (полиморфизм T300A гена ATG16L1), способствуют ранней клинической реализации болезни Крона с тяжелыми осложнениями, неэффективностью медикаментозной терапии и необходимостью хирургического вмешательства [36–38].

Риск развития БК увеличивается при наличии любого из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC у гетерозиготных носителей в 2–4 раза, а у гомозиготных и гетерозиготных носителей нескольких полиморфизмов — в 15–40 раз [39]. Более того, установлена ассоциация этих полиморфизмов не только с риском развития БК, но и с особенностями ее клинического течения, эффективностью терапии, а также необходимостью и эффективностью оперативного лечения [33, 40–46]. Было показано, что полиморфизм R702W взаимосвязан с терминальным илеитом, который при наличии полиморфизма G908R имеет стриктурирующий вариант течения и требует хирургического вмешательства, полиморфизм 3020insC ассоциирован с самым агрессивным вариантом клинического течения БК, с острым началом заболевания в молодом возрасте, локализацией воспалительного процесса в подвздошной кишке или подвздошной кишке в сочетании с толстой кишкой, развитием стенозов, пенетраций, ранней необходимостью хирургического лечения и высокой частотой рецидивов [47–51].

Вместе с тем оценка прогностической значимости полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC при лечении болезни Крона оказалась не столь однозначной. В частности, не выявлены ассоциации носительства аллелей 702W, 908R и 3020insC с эффективностью терапии инфликсимабом [52], но в то же время установлено, что эти аллели являются предикторами развития гормональной резистентности [53].

Примечательно, что носительство полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC взаимосвязано еще с одним воспалительным заболеванием кишечника, а именно с более агрессивным течением *язвенного колита* (ЯК), необходимостью проведения при этом гормонотерапии и колэктомии [54].

Таким образом, к сегодняшнему дню, казалось бы, имеются многочисленные и убедительные данные об ассоциации полиморфизмов гена NOD2 с риском развития и особенностями клинического течения БК и, более того, с другими воспалительными заболеваниями кишечника, что подразумевает их клинико-диагностическую и прогностическую значимость. Следовательно, очевидна необходимость незамедлительного внедрения в клиническую практику современных методов выявления рассматриваемых полиморфизмов, так как диагностика БК до сих пор остается запоздалой.

Имеются также сведения, что в некоторых популяциях 60–70% пациентов с БК не имеют ни одного из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, а 2% лиц являются носителями этих полиморфизмов при полном отсутствии признаков БК [33, 39, 55–57]. С одной стороны, это может быть обусловлено другими патогенетическими вариантами БК в указанных популяциях, ассоциированными с другими генетическими факторами. С другой стороны, отсутствие клинической реализации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 может быть связано с отсутствием определенных популяционных или индивидуально-средовых факторов, требуемых для этой реализации [5, 6]. Исходя из сказанного, представляется необходимым выявление особенностей распространенности полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями, в различных популяциях (этнических, географических и т. д.), что дает возможность оптимизировать клиничко-диагностические мероприятия. В настоящее время эта необходимость осознана большинством исследователей, в результате чего довольно успешно идет процесс первоначального накопления информации, что позволяет сделать определенные обобщения.

Популяционные особенности распространенности полиморфизмов гена NOD2

Установлено, что распространенность полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 среди жителей Европы имеет значительные региональные особенности [58, 59]. Наиболее высокая частота данных полиморфизмов характерна для жителей Центральной и Южной Европы. В Германии частота аллелей 702W, 908R и 3020insC у здоровых лиц составляет 3,6; 2,1 и 2,1% соответственно [47]. Также обнаружено, что особенности распространенности этих полиморфизмов определяются не только географическими факторами, но и популяционными. В частности, у представителей кавказской популяции, проживающих в 16 различных регионах Европы, Северной Америки и Австралии, самая низкая частота аллелей 702W, 908R и 3020insC выявлена в Австралии и Финляндии (3,6; 0,8 и 1,8% соответственно), а высокая — в Бельгии и Канаде (4,9; 1,6 и 2,9%) [60]. При этом наибольшая распространенность характерна для аллеля 702W, а наименьшая — для аллеля 908R.

В Новой Зеландии структура частот аллелей 702W, 908R и 3020insC имеет несколько иной характер — 2,4; 5,1; 0,8%, схожий с таковым в популяциях Шотландии, Австралии, Ирландии и Великобритании [61] и отличающийся от швейцарской и итальянской популяций — 0,7; 0; 1,7 и 5,9; 1,4; 2,3% соответственно [62, 63]. Эти данные свидетельствуют о том, что в разных попу-

ляциях преобладают различные аллели гена NOD2 — в одних преобладающим является аллель 702W (в большинстве европейских, американских и др.), в других — аллель 908R (Новая Зеландия), а в третьих — 3020insC (например, швейцарская популяция). С учетом этого некоторыми исследователями были предприняты попытки определить отдельные аллели или суммарную частоту различных наиболее значимых для данных популяций аллелей гена NOD2. Например, суммарная частота аллелей 908R и 3020insC в польской популяции составила 10,8%, так же как и в популяциях Боснии и Герцеговины — 10% [64]. Среди популяции Северо-западного региона России частоты аллелей 702W и 3020insC оказались равными — по 3,6% [65]. Для турецкой популяции «региона Черного моря» для аллеля 3020insC этот показатель составил 4% [66].

Имеются единичные данные, позволяющие выявить особенности распространенности полиморфизмов гена NOD2 среди взрослых и детей. Среди взрослых Московской области (16–78 лет) частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC составили 0; 0,9 и 3,7% соответственно [67], тогда как выявляемость аллеля R702W среди детей (возраст от 2 месяцев до 17 лет) составила 3,17%, аллеля 3020insC — 5,95% [68], что существенно отличалось от этих показателей у взрослых. Вполне возможно, что это обусловлено быстро протекающими миграционными и демографическими процессами, которые необходимо учитывать при долгосрочном планировании здравоохранения на федеральном и региональном уровнях.

Популяционные особенности клиничко-диагностической значимости полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 при болезни Крона

Установлено наличие ассоциации полиморфизмов G908R и 3020insC с БК в польской популяции — суммарная частота аллелей 908R и 3020insC у пациентов в 3 раза превышала таковую в контрольной группе (33,7 и 10,8% соответственно), тогда как для популяций Боснии и Герцеговины такая ассоциация не найдена [64].

В Германии у пациентов с БК частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC (7,2; 4,2; 12,2% соответственно) были в 2–3 и более раз выше, чем у пациентов с ЯК и представителей контрольной группы (2,1; 2,1; 4,3 и 3,6; 2,1; 2,1% соответственно) [47]. Наибольшая клиничко-диагностическая значимость в этой популяции характерна для аллеля 3020insC, частота которого у пациентов с БК была в 6 раз выше по сравнению с контролем.

Установлена ассоциация полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 с риском развития БК для жителей Новой Зеландии, особенно полиморфизма 3020insC, частота которого

среди пациентов с БК была в 10 раз больше, чем в контрольной группе (8,1 и 0,8% соответственно; отношение шансов 10,91). Схожие результаты характерны в целом для популяций Шотландии, Австралии, Ирландии и Великобритании [61]. Вместе с тем в швейцарской популяции связь с БК показана только для полиморфизмов R702W, G908R (частоты аллелей 702W и 908R составляют 4,5; 2,0 и 0,7; 0% соответственно у пациентов с БК и в контроле), тогда как ассоциация полиморфизма 3020insC с БК для представителей этой популяции не выявлена (частота аллеля 3020insC у больных и в контрольной группе была 2,0 и 1,7% соответственно) [3].

В итальянской популяции частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC у пациентов с БК (9,0; 4,3; 6,3% соответственно) также были значительно выше, чем в контроле (5,9; 1,4; 2,3%), что было характерно и для больных ЯК за исключением аллеля 3020insC (10,9; 2,7; 0,5% соответственно) [63].

В Испании по крайней мере один из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC имели 52 из 170 пациентов с болезнью Крона (30,5%), что позволило авторам рассматривать указанные полиморфизмы как независимые прогностические критерии необходимости раннего и повторного проведения оперативных вмешательств [41].

Показана значимость аллелей 702W, 908R и 3020insC в развитии БК для московской популяции, где их частоты были существенно выше у больных с болезнью Крона в сравнении с контрольной группой (2,5; 14; 26 и 0; 0,9 и 3,7% соответственно) [67]. При этом обнаружено, что риск индивидуума заболеть БК при наличии полиморфизма 3020insC возрастает в 4,5 раза, G908R — в 6 раз, R702W — в 14 раз.

П.В. Шумилов оценил значимость полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 в развитии БК среди детей Московской области [68]. Автором установлено, что частота аллеля 908R при БК и ЯК в исследуемых и контрольной выборках не имеет статистически значимых отличий. Однако выявляемость аллеля 702W у пациентов с БК составила 8,52%, при ЯК — 3,7%, в контрольной группе — 3,17%, что свидетельствует об ассоциации полиморфизма R702W с БК. Частота аллеля 3020insC среди больных БК достигала 14,8%, при ЯК — 3,7%, в контрольной группе — 5,6%. При этом гомозиготы по данному аллелю были выявлены только среди больных и отсутствовали в контрольной группе. Риск возникновения БК возрастал (до 12,5 раза) при сочетании двух и более полиморфизмов. Также было показано, что у детей генетические факторы в развитии болезни являются ведущими и определяют степень активности иммуновоспалительных реакций, клинических проявлений и прогрессирования патологического процесса.

Н.В. Семенов продемонстрировал связь полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с риском развития болезни Крона в популяции Санкт-Петербурга и Ленинградской области, где их аллельная частота у пациентов составила 6,2, 8,25 и 17,5% соответственно [69]. Автор установил, что наличие полиморфизма 3020insC увеличивает риск развития болезни Крона среди популяции Санкт-Петербурга в 1,6 раза и ассоциировано со стриктурирующей формой БК.

Вместе с тем имеются работы, в которых не найдена корреляция между частотой аллелей 702W, G908R и 3020insC гена NOD2 и заболеваемостью БК. Например, для Европы в целом было показано наличие градиента север-юг заболеваемости БК, между тем как для частот аллелей гена NOD2 такой градиент не выявлен [58, 59].

Среди кавказской популяции частота аллеля 3020insC была сопоставима с БК как у еврейских (7,3%), так и нееврейских (8,4%) пациентов, в то время как частота аллеля 908R была значительно выше только среди еврейских пациентов (10,2 и 4,3% соответственно) [70].

В популяции Северо-западного региона России не подтвердилась ассоциация полиморфизма G908R с БК и язвенным колитом, тогда как распространенность аллеля 3020insC среди пациентов с БК была, как и в европейских популяциях, выше (в среднем в 2,5 раза) по сравнению с контролем (9,1 и 3,6% соответственно). Однако частота аллеля 702W оказалась достоверно ниже и среди пациентов с БК, и среди пациентов с ЯК (0,5 и 0,7% соответственно) по сравнению с контрольной группой (3,6%) [65]. Автор считает, что это может указывать на протективные свойства названного аллеля в развитии БК и язвенного колита, но необходимо уточнить: только для данной популяции, или для всех носителей этого аллеля независимо от популяционной принадлежности. Например, для популяции северного Алжира показано, что «полиморфизмы R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 имеют существенную ассоциацию с БК, но не достигают статистической значимости, что может быть связано с отсутствием у носителей этих аллелей воздействия факторов окружающей среды, приводящих к развитию болезни» [71].

Распространенность полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC в группах афроамериканских и испаноязычных пациентов с болезнью Крона также оказалась намного ниже по сравнению с пациентами кавказской популяции [72]. Не выявлена ассоциация этих полиморфизмов с БК у японского и корейского населения [56], среди популяций Китая, Малайзии, Индии и Туниса [57, 73–75]. Вместе с тем в указанных популяциях была найдена ассоциация риска развития болезни Крона с другими полиморфизмами гена NOD2, например в китайской популяции —

с полиморфизмом P268S [76], в Малайзии — с полиморфизмами SNP5, JW1 [74].

Поиск взаимосвязи других полиморфизмов гена NOD2 (в частности, rs2067085, rs2066842, rs2066843, rs1861759, rs2111235 и др.) с болезнью Крона в Индии показал ее отсутствие, но выявил слабую ассоциацию с язвенным колитом [77].

В некоторых других популяциях при отсутствии связи полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с риском развития БК были обнаружены их ассоциации с особенностями клинического течения болезни. Так, отсутствие ассоциации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с БК установлено для популяции Западной Турции [78], однако для другого региона страны — «региона Черного моря» выявлена ассоциация полиморфизма 3020insC как с болезнью Крона, так и с язвенным колитом (частота аллеля — 38,8 и 25,5% соответственно; в контрольной группе — 4%) [66], а в Марокко полиморфизм 3020insC ассоциирован со стриктурирующим вариантом течения БК [50].

Заключение

Таким образом, на основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что имеются четко выраженные популяционные и этно-географические особенности распространенности полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона. Это существенно осложняет оценку их клинико-диагностической и прогностической значимости и предопределяет необходимость создания международного банка данных о распространенности нуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с различными звеньями патогенеза болезни Крона, в различных странах и популяциях. Решение указанной задачи позволит не только повысить эффективность ранней диагностики и прогноза риска развития болезни Крона, но и выявить средовые факторы, влияющие на клиническую реализацию генетических факторов, что является предпосылкой для разработки патогенетически обоснованных лечебно-профилактических и диагностических мероприятий с учетом популяционных, региональных и индивидуальных особенностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л; 2009. 528 с. [Baranov V.S. Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009. 528 p.]
2. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448(7152):427-34.
3. Валу́йских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2008; 18(6):68-74. [Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., et al. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2008; 18(6): 68-74].
4. Ananthakrishnan A.N. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(4):205-17.
5. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411(6837):599-603.
6. Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411(6837):603-6.
7. Török H.P., Glas J., Tonenchi L., et al. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. Gastroenterology 2004; 127(1):365-6.
8. Cheng Y., Zhu Y., Huang X., et al. Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis. PLoS One 2015; 10(5): e0126803.
9. Zhernakova A., Festen E.M., Franke L., et al. Genetic analysis of innate immunity in Crohn's disease and ulcerative colitis identifies two susceptibility loci harboring CARD9 and IL18RAP. Am J Hum Genet 2008; 82(5):1202-10.
10. Han Z., Li C., Han S., et al. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:159-70.
11. Franke A., McGovern D.P., Barrett J.C., et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet 2010; 42(12):1118-25.
12. Waschke K.A., Villani A.C., Vermeire S., et al. Tumor necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn's disease: association with clinical phenotypes. Am J Gastroenterol 2005; 100(5):1126-33.
13. Almeida N.P., Santana G.O., Almeida T.C., et al. Polymorphisms of the cytokine genes TGFB1 and IL10 in a mixed-race population with Crohn's disease. BMC Res Notes 2013; 6:387.
14. Glocker E.O., Kotlarz D., Klein C., et al. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. Ann N Y Acad Sci 2011; 1246:102-7.
15. Naser S.A., Arce M., Khaja A., et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol 2012; 18(5):412-24.
16. Wang Z., Xu B., Zhang H., et al. Association between STAT3 gene polymorphisms and Crohn's disease susceptibility: a case-control study in a Chinese Han population. Diagn Pathol 2014; 9:104.
17. Zhang J.X., Song J., Wang J., et al. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. Inflammation 2014; 37(3):793-800.
18. Ferguson L.R., Han D.Y., Fraser A.G., et al. IL23R and IL12B SNPs and haplotypes strongly associate with Crohn's disease risk in a New Zealand population. Gastroenterol Res Pract 2010; 2010:539461.

19. Kocsis A.K., Lakatos P.L., Somogyvári F., et al. Association of beta-defensin1 single nucleotide polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(3):299-307.
20. Ramasundara M., Leach S.T., Lemberg D.A., et al. Defensins and inflammation: The role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2):202-8.
21. Aamann L., Vestergaard E.M., Grønbaek H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12):3223-30.
22. Dorofeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., et al. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:431231.
23. Henderson P., Stevens C. The role of autophagy in Crohn's disease. *Cells* 2012; 1(3):492-519.
24. Till A., Lipinski S., Ellinghaus D., et al. Autophagy receptor CALCOCO2/NDP52 takes center stage in Crohn's disease. *Autophagy* 2013; 9(8):1256-7.
25. McGovern D.P., van Heel D.A., Ahmad T., et al. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut* 2001; 49:752-4.
26. Gutierrez O., Pipaon C., Inohara N., et al. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002; 277(44):41701-5.
27. Lala S., Ogura Y., Osborne C., et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125(1):47-57.
28. Wilmanski J.M., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S. NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1):13-30.
29. Inohara N., Chamaillard M., McDonald C., et al. NOD-LRR proteins: Role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74:355-83.
30. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278(11):8869-72.
31. Hisamatsu T., Suzuki M., Reinecker H.C., et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124:993-1000.
32. Baeuerle P., Henkle T. Function and activation of NF-kB in immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:141-79.
33. Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M., et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4):854-66.
34. Maeda S., Hsu L.C., Liu H., et al. NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kB activity and IL-1beta processing. *Science*, 2005; 307(5710):734-8.
35. Rogler G. The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier. *J Crohns Colitis* 2007; 1(2):53-60.
36. Kabi A., Nickerson K.P., Homer C.R., et al. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease — insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(4):782-92.
37. Müzes G., Tulassay Z., Sipos F. Interplay of autophagy and innate immunity in Crohn's disease: A key immunobiologic feature. *World J Gastroenterol* 2013; 19(28):4447-54.
38. Salem M., Nielsen O.H., Nys K., et al. Impact of T300A variant of ATG16L1 on antibacterial response, risk of culture positive infections, and clinical course of Crohn's disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e122.
39. Economou M., Trikalinos T.A., Loizou K.T., et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2393-404.
40. Adler J., Rangwala S.C., Dwamena B.A., et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):699-712.
41. Alvarez-Lobos M., Arostegui J.I., Sans M., et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5):693-700.
42. Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9318):1661-5.
43. Lacher M., Helmbrecht J., Schroeppf S., et al. NOD2 mutations predict the risk for surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2010; 45(8):1591-7.
44. Lesage S., Zouali H., Cézard J.P., et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4):845-57.
45. Nasir B.F., Griffiths L.R., Nasir A., et al. An envirogenomic signature is associated with risk of IBD-related surgery in a population-based Crohn's disease cohort. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(9):1643-50.
46. Solon J.G., Burke J.P., Walsh S.R., et al. The effect of NOD2 polymorphism on postsurgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of available literature. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5):1099-105.
47. Büning C., Genschel J., Bühner S., et al. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(10):1073-8.
48. Marrakchi R., Bougatef K., Moussa A., et al. 3020insC insertion in NOD2/CARD15 gene, a prevalent variant associated with anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and ileal location of Crohn's disease in Tunisian population. *Inflamm Res* 2009; 58(4):218-23.
49. Nasir B.F., Griffiths L.R., Nasir A., et al. Perianal disease combined with NOD2 genotype predicts need for IBD-related surgery in Crohn's disease patients from a population-based cohort. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(3):242-5.
50. Serbati N., Badre W., Diakite B., et al. NOD2/CARD15 gene influences disease behaviour but not IBD susceptibility in a Moroccan population. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 (Suppl. 1):122-8.
51. Van Heel D.A., Fisher S.A., Kirby A., et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004; 13(7):763-70.
52. Vermeire S., Louis E., Rutgeerts P., et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(1):106-11.
53. Niess J.H., Klaus J., Stephani J., et al. NOD2 polymorphism predicts response to treatment in Crohn's disease — first steps to a personalized therapy. *Dig Dis Sci* 2012; 57(4):879-86.
54. Freire P., Cardoso R., Figueiredo P., et al. NOD2 gene mutations in ulcerative colitis: useless or misunderstood? *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(6):653-61.
55. Croucher P.J., Mascheretti S., Hampe J., et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11(1):6-16.
56. Inoue N., Tamura K., Kinouchi Y., et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(1):86-91.
57. Mahurkar S., Banerjee R., Rani V.S., et al. Common variants in NOD2 and IL23R are not associated with inflammatory bowel disease in Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4):694-9.
58. Arnott I.D., Nimmo E.R., Drummond H.E., et al. NOD2/CARD15, TLR4 and CD14 mutations in Scottish and Irish Crohn's disease patients: evidence for genetic heterogeneity within Europe? *Genes Immun* 2004; 5(5):417-25.
59. Vind I., Vieira A., Hougs L., et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis in Danish and Portuguese patients and controls. *Digestion* 2005; 72(2-3):156-63.
60. Hugot J.P., Zaccaria I., Cavanaugh J., et al. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(6):1259-67.

61. *Leung E., Hong J., Fraser A.G., et al.* Polymorphisms of CARD15/NOD2 and CD14 genes in New Zealand Crohn's disease patients. *Immunol Cell Biol* 2005; 83(5):498-503.
62. *Törkviist L., Noble C.L., Lördal M., et al.* Contribution of CARD15 variants in determining susceptibility to Crohn's disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(6):700-5.
63. *Giachino D., van Duist M.M., Regazzoni S., et al.* Analysis of the CARD15 variants R702W, G908R and L1007fs in Italian IBD patients. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(3):206-12.
64. *Salkic N.N., Adler G., Zawada I., et al.* NOD2/CARD15 mutations in Polish and Bosnian populations with and without Crohn's disease: prevalence and genotype-phenotype analysis. *Bosn J Basic Med Sci* 2015; 15(2):67-72.
65. *Насыхова Ю.А.* Молекулярно-генетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2012. 18 с. [*Nasykhova Yu.A.* Molecular genetic aspects of inflammatory bowel diseases development: Crohn's diseases and ulcerative colitis. Author's abstract, Cand. Sc. (Biology) thesis. SPb, 2012. 18 p.]
66. *Gok I., Ucar F., Ozgur O., et al.* CARD15 gene 3020insC mutation with inflammatory bowel diseases patients in the black sea region of Turkey. *Maced J Medical Sci* 2014; 7(2):215-8.
67. *Степанова Е.В.* Клинико-генетические аспекты болезни Крона. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009. 25 с. [*Stepanova Ye.V.* Clinical and genetic aspects of Crohn's disease. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2009. 25 p.]
68. *Шумилов П.В.* Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и неспецифического язвенного колита у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 50 с. [*Shumilov P.V.* Pathogenic factors in development and progression of Crohn's disease and ulcerative colitis in peditrics. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010. 50 p.]
69. *Семенов Н.В.* Клинико-генетические критерии прогноза различных вариантов течения болезни Крона. Автореф. ... канд. мед. наук. СПб, 2009. 21 с. [*Semenov N.V.* Clinical and genetic criteria of prognosis Crohn's disease variants. Author's abstract, MD degree thesis. SPb, 2009. 21 p.]
70. *Bonen D.K., Nicolae D.L., Moran T., et al.* Racial differences in NOD2 variation: characterization of NOD2 in African- Americans with Crohn's disease [Abstract]. *Gastroenterology* 2002; 122(4): A29-A29.
71. *Boukercha A., Mesbah-Amroun H., Bouzidi A., et al.* NOD2 /CARD15 gene mutations in North Algerian patients with inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 2015; 21(25):7786-94.
72. *Cavanaugh J.* NOD2: ethnic and geographic differences. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23):3673-7.
73. *Guo Q.S., Xia B., Jiang Y., et al.* NOD23020insC frameshift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. *World J Gastroenterol* 2004; 10(7):1069-71.
74. *Chua K.H., Hilmi I., Ng C.C., et al.* Identification of NOD2/CARD15 mutations in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2009; 10(2):124-30.
75. *Zouiten-Mekki L., Zaouali H., Boubaker J., et al.* NOD2 in a Tunisian population with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):130-5.
76. *Long W.Y., Chen L., Zhang C.L., et al.* Association between NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in Chinese Zhuang patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16):4737-44.
77. *Pugazhendhi S., Santhanam S., Venkataraman J., et al.* NOD2 gene mutations associate weakly with ulcerative colitis but not with Crohn's disease in Indian patients with inflammatory bowel disease. *Gene* 2013; 512(2):309-13.
78. *Tekin F., Berdeli A., Ozutemiz O., et al.* Evaluation of the association of NOD2/CARD15 gene polymorphisms with clinical course of Turkish Crohn's disease patients. *Int J Med Medical Sci* 2009; (5):211-4.