

17. Aydemir S. A., Tekin I. O., Numanoglu G., Borazan A., Ustundag Y. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and gastric ulcer. *Mediators of Inflammation*, 2004, vol. 13, no. 5–6, pp. 369–372. doi: 10.1155/S0962935104000559.
18. Daugule I., Zavoronkova J., Santare D. Helicobacter pylori and allergy: update of research. *World Journal of Methodology*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 203–211. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.203.
19. D'Elios M. M., Codolo G., Amedei A., Mazzi P., Berton G., Zanotti G., Prete G. D., de Bernard M. Helicobacter pylori, asthma and allergy. *Immunology and Medical Microbiology*, 2009, vol. 56, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00537.x.
20. Gu H., Li L., Gu M., Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: a meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, vol. 2015, pp. 1–9. doi: 10.1155/2015/486974.
21. Hill D. A., Grundmeier R. W., Ramos M., Spergel J. M. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010.
22. Loo E. X. L., Wang D. Y., Siah K. T. H. Association between irritable bowel syndrome and allergic diseases: to make a case for aeroallergen. *Int Arch. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 181, pp. 31–42. doi: 10.1159/000503629.
23. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 9, pp. 1353–1367.

14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки)

УДК 616.34-002.2

DOI 10.17021/2020.15.2.37.44

© С.Д. Ихсанов, Д.Ф. Сергиенко, 2020

ВЛИЯНИЕ ГЕНТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА VNTR 2 INTRON ГЕНА IL-1Ra НА РАЗВИТИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

Ихсанов Сабит Даутович, врач-эндоскопист, эндоскопическое отделение клинко-диагностического центра, ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Обсуждены современные представления об особенностях генетических полиморфизмов цитокинов и их роль в развитии патологии пищеварительного тракта у детей. Вследствие разнообразия частот аллелей гомозигот зачастую изменяется изученная и доказанная фенотипическая картина заболевания. Такие изменения присущи эрозивно-язвенному поражению желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследования нарушений цитокиновой регуляции иммунного воспаления сводятся к изучению полиморфизмов их генов. В работе уточнено влияние полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra на особенность течения хронического эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. Проанализирован генотип 2/2+2/3 и его действие на фенотипические изменения эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для постановки диагноза и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: полиморфизм VNTR 2 intron гена IL-1Ra, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит, возраст, дети, наследственность, хеликобактериоз.

INFLUENCE OF VNTR 2 INTRON GENETIC POLYMORPHISM OF IL-1RA GENE ON THE DEVELOPMENT OF A DUODENAL ULCER AND EROSIIVE GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Ikhsanov Sabit D., endoscopist, Clinical and Diagnostic Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia; tel.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

The evolution of all forms of life on Earth is associated with two fundamental properties – heredity and variability. This definition suggests that under the influence of both exogenous and endogenous factors, heredity is variable. Due to the diversity of allele frequencies of homozygotes, the studied and proven phenotypic picture of the disease often changes. Such changes are inherent in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. Violations of cytokine regulation of immune inflammation are reduced to the study of polymorphisms of their genes. The paper clarifies the effect of VNTR 2 intron polymorphism of the IL-1Ra gene on the course of chronic erosive gastroduodenitis and duodenal ulcer in children. The genotype 2/2+2/3 and its effect on the phenotypic changes of erosive gastroduodenitis and duodenal ulcer were analyzed. The results obtained can serve as additional criteria for diagnosing and predicting the course of the disease.

Key words: VNTR 2 intron polymorphism of the IL-1Ra gene, duodenal ulcer, erosive gastroduodenitis, age, children, heredity, helicobacteriosis.

Введение. Генетический полиморфизм представляет собой нормальную изменчивость набора хромосом, которые стабильно наследуются, не оказывая при этом влияния на фенотип [2, 6]. Полиморфизм генов, кодирующих синтез цитокинов, является одним из наиболее изученных. Однако и он раскрыт не до конца. Известно, что цитокины – эндогенные биологически активные вещества – представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных гликопротеинов, продуцируемых активированными клетками разных типов, преимущественно лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами в ответ на внешний, внеклеточный стимул. Цитокинам, в частности интерлейкинам, принадлежит важная роль в развитии и течении хронических заболеваний органов пищеварения [8]. Согласно литературным источникам, в последнее десятилетие активно изучаются представители семейства интерлейкина 1 (IL-1 α , IL-1 β) и рецепторный антагонист интерлейкина 1 (IL-1Ra) в патогенезе эрозивно-язвенных и предраковых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 7, 18].

IL-1Ra представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается моноцитами и другими клетками организма, связывается с рецепторами IL-1 [5], выступая в качестве ингибитора, является физиологическим регулятором экспрессии IL-1 [1, 7, 9, 10]. Развитие иммуновоспалительных нарушений у детей с недостаточной выработкой IL-1Ra указывает на ключевую регулирующую роль этого антагониста [16]. Гены IL-1RN, кодирующие IL-1Ra, локализованы в хромосоме 2, в q13–14,1 [19]. Многими учеными установлено, что полиморфизм гена IL-1RN обуславливает воспаление и атрофию слизистой оболочки желудка, способствует канцерогенезу у взрослых [13, 14, 15, 17]. Так, было выявлено, что с наличием полиморфного варианта IL-1RN 2/2 значительно возрастает риск гипохлоргидрии и желудочной атрофии в присутствии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [7, 12, 20]. Поскольку установленная закономерность в основном доказана в работах, посвященных изучению предраковых изменений желудка среди взрослого населения, а у детей – иммунного воспаления в теле желудка, возникает необходимость исследования гена ИЛ-1RN при деструктивно-воспалительных нарушениях двенадцатиперстной кишки.

Цель: изучить влияние генетического полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra на особенности клинического течения эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 пациентов (основная группа) – 46 детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) (первая подгруппа) и 54 больных с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) (вторая подгруппа). Из них 52 девочки и 48 мальчиков. Средний возраст постановки диагноза составил $13,1 \pm 0,25$ года. Набор больных осуществляли на базе отделения педиатрии ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» с 2014 по 2018 гг. Включение в обследование всех пациентов проводилось с учетом результатов эндоскопического исследования верхнего и среднего отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Контрольную группу детей составили 100 условно здоровых жителей г. Астрахани (национальный состав контрольной генетической группы соответствовал основной), проходивших плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях, в анамнезе которых отсутствовали абдоминальный и диспепсический синдромы, а также на момент обследования и за 2 недели до него не было вирусных и бактериальных инфекций. Определение полиморфных генетических маркеров генов проводили на базе Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Критерия включения в исследование:

1. Дети от 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. ЯБДПК и/или ЭГД по данным эзофагогастродуоденоскопии.
3. Инфекция *H. pylori* по данным быстрого уреазного теста.
4. Наличие сопутствующих заболеваний органов ЖКТ (заболевания билиарного тракта, дуоденогастральный рефлюкс, гепатопатии, панкреатопатии).
5. Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критериями исключения являлись:

1. Возраст пациентов младше 1 года и старше 18 лет.
2. Наличие у ребенка наследственных заболеваний или врожденных пороков развития органов ЖКТ.

Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Национального комитета по исследованиям этики и Хельсинской декларации 1964 года и ее последующими изменениям.

Быстрый уреазный тест осуществляли с использованием тест-систем ХЕЛПИЛ (ООО «АМА», Россия). У всех пациентов проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией.

Изучали полиморфизм гена IL-1Ra. Для выполнения молекулярно-генетического анализа производили выделение тотальной ДНК из цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

У пациентов с различными аллелями и генотипами анализировали следующие параметры: нозологическая форма, пол, возраст, наследственная предрасположенность, сопутствующие диагнозы, идентификация *H. pylori*.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. IL-1RA имеет общую протяженность около 400 т.п.н. и расположен на длинном плече хромосомы 2 человека (2q14.1). Ген IL-1RN (interleukin 1 receptor antagonist) состоит из 11 экзонов и имеет общую протяженность около 35 т.п.н. Представляет интерес мутантный аллель IL-1RN 2, несущий 2 повтора, остальные варианты этого гена (3, 5 и 6 повторов) встречаются редко [4, 11]. Поэтому, учитывая крайне редкую встречаемость и схожесть фенотипической картины генотипа 2/3 с генотипом 2/2, было решено объединить пациентов с данными генотипами в одну группу при статистической обработке данного гена.

Генетический анализ детей контрольной и основной групп показал, что достоверных различий по частоте встречаемости генотипов 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3 и аллелей 1 и 2+3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не выявлено.

При статистическом анализе детей контрольной группы, пациентов первой и второй подгрупп установлено, что частота встречаемости генотипа 1/1 во всех группах преобладала и составила 60,0; 60,9 и 63,0 %, соответственно.

У пациентов с хроническим ЭГД генотип 2/2 + 2/3 не встречался, в тоже время он был обнаружен у 13,0 % больных с ЯБДПК. Выявлены достоверные различия по частоте встречаемости генотипов между ЯБДПК и хроническим ЭГД ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$; df 2; $p = 0,019$) (табл. 1).

Анализ наследственной предрасположенности у обследованных пациентов показал, что гомозиготный по частому аллелю генотип 1/1 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является маркером устойчивости («протективным») к развитию эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (χ^2 с поправкой Йейтса = 11,834; df 1; $p < 0,001$; критерий Фишера 0,00040; $p < 0,05$; OR = 0,089 (ДИ 0,022–0,351)). У пациентов с ЯБДПК достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой и второй подгрупп

Генотипы	ЯБДПК n = 46	ЭГД n = 54	χ^2 (df); p $\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$; df 2; $p = 0,019$
1	2	3	4
1/1	28 (60,9 %)	34 (63,0 %)	$\chi^2 = 0,046$; df 1; $p = 0,830$

1	2	3	4
1/2	12 (26,1 %)	20 (37,0 %)	$\chi^2 = 1,369; df 1; p = 0,243$
2/2+2/3	6 (13,0 %)	0 (0,0 %)	–
Аллели	n = 58	n = 74	$\chi^2 = 0,255; df 1; p = 0,614$
1	40 (69,0 %)	54 (73,0 %)	
2+3	18 (31,0 %)	20 (27,0 %)	

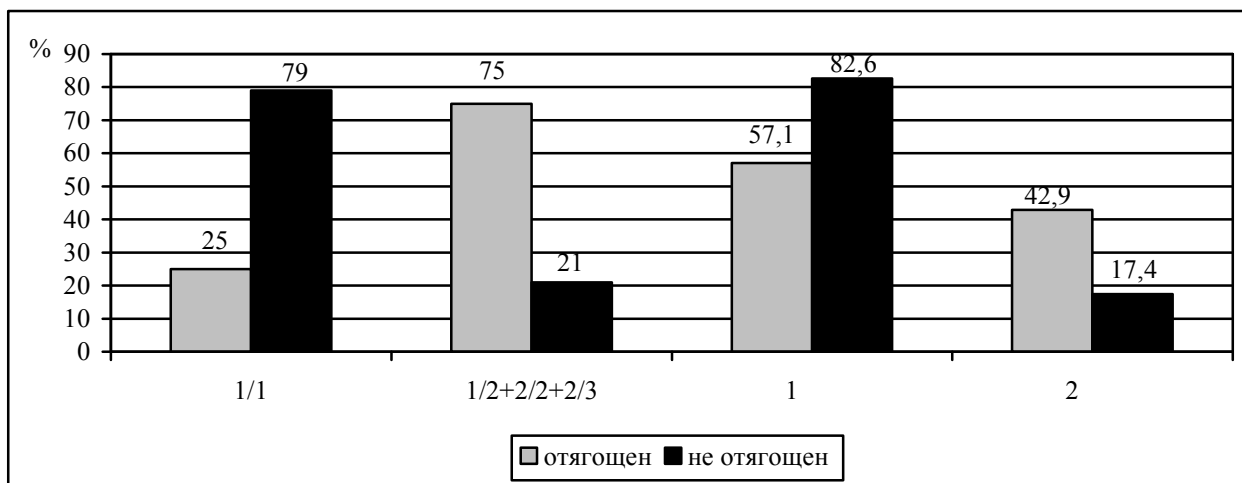


Рис. 1. Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra в зависимости от наличия отягощенной наследственности у пациентов с хроническим ЭГД

Для того чтобы выявить ассоциации полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra с возрастом манифестации заболевания, были изучены пациенты основной группы и отдельно каждая подгруппа. Так, анализ частот генотипов 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra, согласно представленным данным в таблице 2, показал, что дети младшего возраста с генотипом 2/2 + 2/3 чаще подвержены эрозивно-язвенному поражению желудка и двенадцатиперстной кишки ($\chi^2 = 5,704; df 1; p = 0,017$; критерий Фишера 0,03534; $p < 0,05$; OR = 5,231 (ДИ 0,903–30,299)).

Таблица 2

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизмам VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой и второй подгрупп в зависимости от возраста

Генотипы	Дети до 12 лет n = 30	Дети старше 12 лет n = 70	$\chi^2 (df); p$ ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 4,250; df 2; p = 0,120$)
1/1	18 (60,0 %)	44 (62,9 %)	$\chi^2 = 0,073; df 1; p = 0,788$
1/2	8 (26,7 %)	24 (34,3 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,265; df 1; p = 0,607
2/2+2/3	4 (13,3 %)	2 (2,8 %)	$\chi^2 = 5,704; df 1; p = 0,017$ критерий Фишера 0,03534; $p < 0,05$ OR = 5,231 (ДИ 0,903–30,299)
Аллели	n = 38	n = 94	$\chi^2 = 0,203; df 1; p = 0,653$
1	26 (68,4 %)	68 (72,3 %)	
2 + 3	12 (31,6 %)	26 (27,7 %)	

В то же время статистическая обработка данных, представленная в таблице 3, доказывает, что гомозиготный по редкому аллелю 2 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является маркером риска («предрасполагающим») к манифестации ЯБДПК у детей младшего возраста (до 12 лет) по отношению к пациентам старшей возрастной группы ($\chi^2 = 17,493; df 1; p < 0,001$; критерий Фишера 0,00127; $p < 0,05$; OR = 38,000 (ДИ 4,151–347,888)). Выявлена также ассоциация аллелей 2 + 3 с развитием ЯБДПК среди детей до 12 лет (χ^2 с поправкой Йейтса = 6,168; df 1; $p = 0,014$; критерий Фишера 0,00824; $p < 0,05$; OR₂ = 9,500 (ДИ 1,689–53,422)).

Таблица 3

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой подгруппы в зависимости от возраста

Генотипы	Дети до 12 лет n = 6	Дети старше 12 лет n = 40	χ^2 (df); p
			$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 19,550; df 2; p < 0,01 (p < 0,001))$
1/1	0 (0,0 %)	28 (70,0 %)	–
1/2	2 (33,3 %)	10 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,188; df 1; p = 0,665$ критерий Фишера 0,64352, p > 0,05
2/2 + 2/3	4 (66,7 %)	2 (5,0 %)	$\chi^2 = 17,493; df 1; p < 0,001$ критерий Фишера 0,00127; p < 0,05 OR = 38,000 (ДИ 4,151–347,888)
Аллели	n = 8	n = 50	χ^2 с поправкой Йейтса = 6,168; df 1; p = 0,014 критерий Фишера 0,00824, p < 0,05 OR ₂ = 9,500 (ДИ 1,689–53,422)
1	2 (25,0 %)	38 (76,0 %)	
2+3	6 (75,0 %)	12 (24,0 %)	

При проведении статистического анализа больных основной группы, первой и второй подгрупп по гендерному признаку (табл. 4) выявлено, что гетерозиготный генотип 1/2 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является «предрасполагающим» к развитию ЯБДПК у девочек (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,723 (df 1); p = 0,054; критерий Фишера 0,038284; p < 0,05; OR = 4,800 (ДИ 1,173–19,638)).

Таблица 4

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой подгруппы по гендерному признаку

Генотипы	ЯБДПК n = 46		χ^2 (df); p
	Мальчики	Девочки	
1/1	20 (71,4 %)	8 (44,4 %)	$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 5,215; df 2; p = 0,074)$ χ^2 с поправкой Йейтса = 2,312 (df 1); p = 0,129
1/2	4 (14,3 %)	8 (44,4 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 3,723 (df 1); p = 0,054 критерий Фишера 0,038284 p < 0,05 OR = 4,800 (ДИ 1,173–19,638)
2/2+2/3	4 (14,3 %)	2 (11,2 %)	$\chi^2 = 0,097; (df 1); p = 0,756$ критерий Фишера 1,00000; p > 0,05
Аллели	n = 32	n = 26	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,667; df 1; p = 0,415
1	24 (75,0 %)	16 (61,5 %)	
2 + 3	8 (25,0 %)	10 (38,5 %)	

При сравнении различных генотипов при ЯБДПК и хроническом ЭГД доказано, что по частоте встречаемости генотипов 1/1 и 1/2 между группами достоверных различий не выявлено. В то же время все мальчики, болеющие ЯБДПК, имели генотип 2/2 + 2/3 (14,3 %), а при хроническом ЭГД данный генотип у лиц мужского пола не выявлен ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 6,171; df 2; p = 0,046$) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у мальчиков с ЭГД и ЯБДПК

Генотипы	ЯБДПК м (n=28)	ЭГД м (n=20)	χ^2 (df); p
			$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 6,171; df 2; p = 0,046)$
1/1	20 (71,4 %)	12 (22,2 %)	$\chi^2 = 0,686; (df 1);$ p = 0,408
1/2	4 (14,3 %)	8 (14,8 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 2,857; (df 1); p = 0,091 критерий Фишера 0,08838; p > 0,05
2/2 + 2/3	4 (14,3 %)	0 (0 %)	–
Аллели	n = 32	n = 28	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,000; df 1; p = 0,985
1	24 (75,0 %)	20 (71,4 %)	
2 + 3	8 (25,0 %)	8 (28,6 %)	

Результаты выявленных статистически значимых ассоциаций генотипов полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra изложены в таблице 6. Определена ассоциация генотипов 1/1, 1/2, 2/2+2/3 и аллелей 1, 2+3 с развитием хеликобактерной инфекции ($\chi^2=9,702$; df 2; p = 0,008 (p < 0,01)). При этом генотип мутантный по 2 аллелю является «предрасполагающим» (χ^2 с поправкой Йейтса = 7,158; df 1; p = 0,008; OR = 3,800 (ДИ 1,496–9,655)), в то время как гомозиготный по частому аллелю генотип 1/1 является маркером устойчивости заболевания как у пациентов основной группы, так и у больных детей из второй подгруппы ($\chi^2=9,560$; df 1; p = 0,002; OR = 0,258 (ДИ 0,107–0,622) и χ^2 с поправкой Йейтса = 4,765, df 1; p = 0,030; OR = 0,234 (ДИ 0,071–0,766)). Также выявлено, что аллель 1 является «протективным» фактором в отношении развития хеликобактериоза у детей.

Таблица 6

Частота встречаемости Helicobacter pylori (%) у детей основной группы с различными аллелями и генотипами по полиморфизму VNTR 2 intron гена IL-1Ra

Генотипы	ЯБДПК + ЭГД		χ^2 (df); p ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 9,702$; df 2; p = 0,008 (p < 0,01))
	Выявлена n=54	Не выявлена n=46	
1/1	26(48,2 %)	36(78,3 %)	$\chi^2 = 9,560$; df 1; p = 0,002 OR = 0,258 (ДИ 0,107–0,622)
1/2	24(44,4 %)	8(17,4 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 7,158; df 1; p = 0,008 OR = 3,800 (ДИ 1,496–9,655)
2/2 +2/3	4(7,4 %)	2(4,3 %)	$\chi^2 = 0,412$; df 1; p = 0,521 критерий Фишера 0,68414; p > 0,05
Аллели	выявлена n=78	не выявлена n=54	$\chi^2 = 4,701$; df 1; p = 0,031 OR=0,406 (ДИ 0,177–0,929)
1	50(64,1 %)	44(81,5 %)	
2 +3	28(35,9 %)	10(18,5 %)	

Согласно данным статистической обработки фенотипических проявлений установлено, что частота встречаемости атипичного симптомокомплекса у детей с генотипом 1/1 также преобладала во всех группах: основная группа – 67,8 %, первая подгруппа – 67,7 %, вторая подгруппа – 67,7 %. Тем не менее статистически значимых различий ассоциации характера клинической картины, генотипов и аллелей полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra в исследуемых группах выявлено не было.

При изучении частоты сопутствующих заболеваний установлено, что среди детей основной группы и первой подгруппы достоверных различий по генотипам 1/1, 1/2, 2/2 +2/3 и аллелям 1, 2+3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не найдено. А у пациентов второй подгруппы выявлена ассоциация мутантного аллеля 2 с формированием патологии билиарного тракта ($\chi^2=6,631$; df 1; p = 0,011; критерий Фишера 0,01207; p < 0,05; OR = 5,067 (ДИ 1,398–18,368)) (рис. 2).

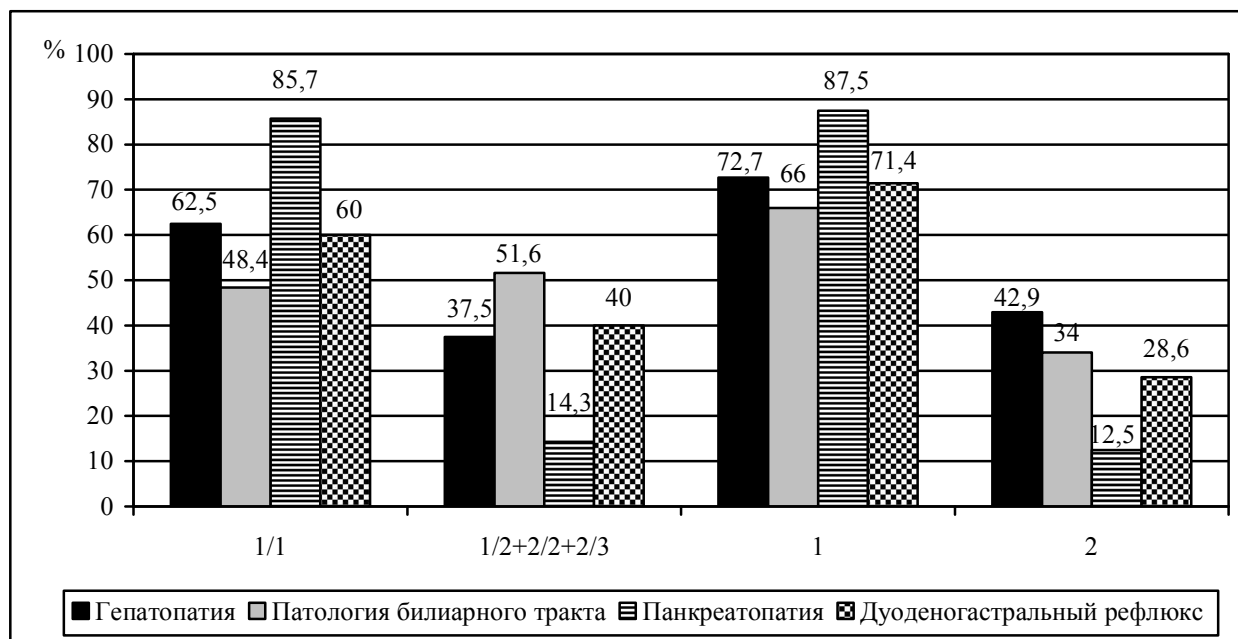


Рис. 2. Частота сопутствующих заболеваний у детей второй подгруппы с различными генотипами и аллелями по полиморфизму VNTR 2 intron гена IL-1R

Заключение. В ходе исследования доказано, что мутантный аллель IL-1RN 2 способствует развитию эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, связан с ранним дебютом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Определены гендерные различия, а именно: в гетерозиготном состоянии (1/2) заболевание чаще развивается у представительниц женского пола, а в гомозиготном (2/2 + 2/3) – у мальчиков. Доказано, что генотип 1/2 предрасполагает к развитию хеликобактерной инфекции и ассоциируется с патологией билиарного тракта.

Список литературы

1. Агеева, Е. С. Роль IL-1 и IL-8 в патоморфозе слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* ассоциированном гастрите / Е. С. Агеева, О. В. Штигашева, А. С. Пуликов // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2011. – Т. 1, № 77. – С. 16–20.
2. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2007. – 640 с.
3. Бельмер, С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкина, П. Л. Щербакова. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 475 с.
4. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–12.
5. Ильина, Е. А. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / Е. А. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71.
6. Литвицкий, П. Ф. Наследственность, изменчивость и патология / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 18–27.
7. Матвеева, Л. В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе / Л. В. Матвеева, Л. М. Мосина // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 59–65.
8. Павлов, О. Н. Цитокиновый статус при инфекции *Helicobacter pylori* / О. Н. Павлов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 24–28.
9. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 6. – С. 5–8.
10. Теблоева, Л. М. Новые члены цитокинов интерлейкина-1 и их роль в деструктивных воспалительных заболеваниях / Л. М. Теблоева, Л. А. Дмитриева, С. С. Григорян // Медицинский Альманах. – 2011. – Т. 5, № 18. – С. 274–276.
11. Шабалдин, Е. В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и атопического марша / Е. В. Шабалдин, А. В. Шабалдин, С. В. Рязанцев, А. С. Симбирцев // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т. 78, № 6. – С. 18–23.
12. Ярилин, А. А. Основы иммунологии: учебник / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 2007. – 608 с.
13. Al-Moundhri, M. S. Intreleukin-1 beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism and gastric cancer risk in an Omani Arab population / M. S. Al-Moundhri, M. Al-Nabhani, B. Al-Bahrani, I. A. Burney, A. Al-Madhani, S. S. Ganquly, S. A. Al-Yahyaee, C. S. Grant // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 284–290.
14. Chen, A. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer / A. Chen, C. N. Li, P. I. Hsu, K. H. Lai, H. H. Tseng, P. N. Hsu, G. H. Lo, C. C. Lo, C. K. Lin, I. R. Hwang, Y. Yamaoka, H. C. Chen // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – № 20. – P. 203–211.
15. El-Omar, E. M. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar, C. S. Rabkin, M. D. Gammon, T. L. Vaughan, H. A. Risch, J. B. Schoenberg, J. L. Stanford, S. T. Mayn, J. Goedert, W. J. Blot, J.F. Fraumeni, W. H. Chow // Gastroenterology. – 2003. – № 124. – P. 1193–1201.
16. Gabay, C. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation / C. Gabay, G. Palmer // Nature Reviews Rheumatology. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 480.
17. Garza-Gonzalez, E. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico / E. Garza-Gonzalez, F. J. Bosques-Padilla, E. El-Omar, G. Hold, R. Tijerina-Menchaca, H. J. Maldonado-Garza, G. I. Perez-Perez // International Journal of Cancer. – 2005. – № 114. – P. 237–241.
18. Glas, J. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer / J. Glas, H. P. Torok, A. Schneider, G. Brännler, R. Kopp, E. D. Albert, M. Stolte, C. Folwaczny // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22, № 23. – P. 4746–4752.
19. IL-1B. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. S. Giraldo, J. Sanchez, Q. Felty, D. Roy. – Режим доступа: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/IL1BID40950ch2q13.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.03.2020.
20. IL1RN-VNTR. – Режим доступа: www.tapotili.ru/doc/il1rn_vntr.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.03.2020.

References

1. Ageeva E. S., Shigasheva O. V., Pulikov A. S. Rol' IL-1 i IL-8 v patomorfoze slizistoy obolochki zheludka pri *Helicobacter pylori* assotsiirovannom gastrite [Role of IL-1 and IL-8 in pathomorphosis of the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* associated gastritis]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh nauk*. [Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2011, vol. 1, no. 77, pp. 16–20.
2. Baranov V. S., Kuznetsova T. V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]. Saint Petersburg : Izdatel'stvo N-L, 2007, 640 p.
3. Bel'mer S. V., Khavkina A. I., Shcherbakova P. L. Gastroenterologiya detskogo vozrasta [Gastroenterology of childhood]. Moscow, Medpraktika-M., 2010, 475 p.
4. Gromova A. Yu., Simbirtsev A. S. Polimorfizm genov semeystva IL-1 cheloveka [Polymorphisms in the genes of the family OR 1 person]. *Tsitokiny i vospaleniye* [Cytokines and inflammation], 2005, vol. 4, no. 2, pp. 3–12.
5. Il'ina E. A., Stanislav M. L., Denisov L. N., Nasonov E. L. Interleykin 1 kak mediator vospaleniya i terapev-ticheskaya mishen' [Interleukin 1 as an inflammatory mediator and therapeutic target]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology], 2011, no. 3, pp. 62–71.
6. Litvitskiy P. F. Nasledstvennost', izmenchivost' i patologiya [Heredity, variability and pathology]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Questions of modern Pediatrics], 2012, vol. 11, no. 3, pp. 18–27.
7. Matveeva L. V., Mosina L. M. Rol' tsitokinov semeystva interleykina -1 v zheludochnom kantserogeneze [Role of cytokines in interleukin-1 in gastric carcinogenesis]. *Vestnik RAMN* [Vestnik RAMS], 2012, no. 11, pp. 59–65.
8. Pavlov O. N. Tsitokinovyy status pri infektsii *Helicobacter pylori* [Cytokine status in *Helicobacter pylori* infection]. *Tsitokiny i vospaleniye* [Cytokines and inflammation], 2013 vol. 12, no. 3, pp. 24–28.
9. Serebrennikova S. N., Seminskiy I. Zh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshcheniye 1) [Role of cytokines in the inflammatory process (message 1)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian medical journal], 2008, vol. 6, pp. 5–8.
10. Tebloeva L. M., Dmitrieva L. A., Grigoryan S. S. Novye chleny tsitokinov interleykina-1 i ikh rol' v de-struktivnykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh [New members of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory diseases]. *Meditsinskiy Al'manakh* [Medical Almanach], 2011, vol. 5, no. 18, pp. 274–276.
11. Shabal'din, E. V., Ryazantsev S. V., Simbirtsev A. S. Rol' polimorfizma genov tsitokinov v razvitii u detey gipertrofii mindalin limfoidnogo glotochnogo kol'tsa i atopicheskogo marsha [the Role of cytokine gene polymorphism in the development of amygdala hypertrophy in children of the lymphoid pharyngeal ring and atopic March]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of otorhinolaryngology], 2013, vol. 78, no. 6, pp. 18–23.
12. Yarilin, A. A. Osnovy immunologii: Uchebnik [Fundamentals of immunology: Textbook]. Moscow, Meditsina, 2007, 608 p.
13. Al-Moundhri M. S., Al-Nabhani M., Al-Bahrani B., Burney I. A., Al-Madhani A., Ganquly S. S., Al-Yahyaee S. A., Grant C. S. Intreleukin-1 beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism and gastric cancer risk in an Omani Arab population. *Gastric Cancer*, 2006, vol. 9, no. 4. pp. 284–290.
14. Chen A., Li C. N., Hsu P. I., Lai K. H., Tseng H. H., Hsu P. N., Lo G. H., Lo C. C., Lin C. K., Hwang I. R., Yamaoka Y., Chen H. C. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004, no. 20, pp. 203–211.
15. El-Omar E. M., Rabkin C. S., Gammon M. D., Vaughan T. L., Risch H. A., Schoenberg J. B., Stanford J. L., Mayn S. T., Goedert J., Blot W. J., Fraumeni J. F., Chow W. H. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 2003, no. 124, pp. 1193–1201.
16. Gabay C., Palmer G. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 480.
17. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F. J., El-Omar E., Hold G., Tijerina-Menchaca R., Maldonado-Garza H. J., Perez-Perez G. I. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexic. *International Journal of Cancer*, 2005, no. 114, pp. 237–241.
18. Glas J., Torok H. P., Schneider A., Brunnler G., Kopp R., Albert E. D., Stolte M., Folwaczny C. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, no. 2, pp. 4746–4752.
19. IL-1B. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. Giraldo S., Sanchez J., Felty Q., Roy D. Available at : <http://AtlasGeneticsOncology.org.Genes/IL1BID40950ch2q13.html> (accessed 20.03.2020).
20. IL1RN-VNTR. Available at: www.tapotili.ru/doc/il1rn_vntr.pdf (accessed 20.03.2020).