

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Абубакирова Э. А. ORCID ID 0009-0005-4722-2932,
Сташкевич Д. С. ORCID ID 0000-0001-7235-9459

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Челябинский государственный университет», Челябинск, Российская Федерация, e-mail: alveera@mail.ru*

Диагностика язвенного колита базируется на комплексе клинических, эндоскопических, гистологических, серологических методов. Недостаточная чувствительность и специфичность данных подходов ограничивает их диагностическую ценность и затрудняет дифференциальную диагностику. У ряда пациентов нередко могут отсутствовать характерные маркеры воспаления. Перспективным решением может стать использование иммуногенетических маркеров как стабильных показателей предрасположенности. Цель исследования – оценить прогностическую значимость полиморфизмов TLR2 (rs5743708), TLR3 (rs3775291), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs5743810), TLR9 (rs187084, rs352140) как маркеров язвенного колита. Контингент обследуемых лиц: 135 чел. с верифицированным диагнозом «язвенный колит» и 113 условно здоровых в качестве группы сравнения. Для однофакторного анализа ассоциаций использовались данные о распределении частот аллелей и генотипов полиморфизмов в генах толл-подобных рецепторов. Оценка достоверности различий в группах выполнялась по критерию χ^2 и отношения шансов (с расчетом 95 %-ного доверительного интервала) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для оценки кумулятивного генетического эффекта использовался суммарный генетический показатель риска, рассчитанный как сумма редких аллелей для каждого индивидуума. Анализ ассоциации суммарного генетического показателя риска с риском развития заболевания выполнен с помощью однофакторной логистической регрессии. Ассоциации суммарного генетического показателя риска с риском развития язвенного колита не выявлено: OR = 1,07 (95 % ДИ: от 0,91 до 1,26; p = 0,414). Построенная модель характеризуется низким качеством и слабой прогностической способностью (AUC = 0,521 (95 % ДИ: от 0,46 до 0,59)). Разработанная модель прогноза заболевания на основе суммарного генетического показателя риска не обладает достаточной диагностической эффективностью. Межэтническая вариабельность и полигенный характер заболевания ограничивают предиктивную значимость толл-подобных рецепторов. Однако нельзя исключать потенциальный вклад других иммуногенетических маркеров в мультифакториальный патогенез язвенного колита, что требует дальнейших комбинированных исследований.

Ключевые слова: язвенный колит, однонуклеотидный полиморфизм, толл-подобные рецепторы.

TOLL-LIKE RECEPTORS AS POTENTIAL PROGNOSTIC MARKERS OF ULCERATIVE COLITIS

Abubakirova E. A. ORCID ID 0009-0005-4722-2932,
Stashkevich D. S. ORCID ID 0000-0001-7235-9459

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Chelyabinsk State University”, Chelyabinsk, Russian Federation, e-mail: alveera@mail.ru*

The diagnosis of ulcerative colitis is based on a combination of clinical, endoscopic, histological, and serological methods. Insufficient sensitivity and specificity of these approaches limit their diagnostic value and complicate differential diagnosis. In a number of patients, characteristic inflammatory markers may be absent. A promising solution may be the use of immunogenetic markers as stable indicators of predisposition. The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of TLR2 (rs5743708), TLR3 (rs3775291), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs5743810), and TLR9 (rs187084, rs352140) polymorphisms as markers of ulcerative colitis. The study included 135 patients with a confirmed diagnosis of ulcerative colitis and 113 healthy individuals as a control group. For the univariate association analysis, data on the distribution of allele and genotype frequencies of the Toll-like receptor gene polymorphisms were used. The significance of differences between groups was assessed using the chi-square test and odds ratios (with 95 % confidence intervals), with Bonferroni correction for multiple comparisons. To assess the cumulative genetic effect, a genetic risk score was calculated as the sum of rare

alleles for each individual. The association between the GRS and disease risk was analyzed using univariate logistic regression. No association between the genetic risk score and the risk of developing ulcerative colitis was found: OR = 1.07 (95 % CI: 0.91 to 1.26; p = 0.414). The model is characterized by low predictive quality and weak discriminative ability (AUC = 0.521 (95 % CI: 0.46 to 0.59)). The developed disease prediction model based on the genetic risk score does not demonstrate sufficient diagnostic utility. Ethnic variability and the polygenic nature of the disease limit the predictive significance of Toll-like receptors. However, the potential contribution of other immunogenetic markers to the multifactorial pathogenesis of ulcerative colitis cannot be excluded, which requires further combined studies.

Keywords: ulcerative colitis, single nucleotide polymorphism, toll-like receptors.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), локализующееся в основном в слизистой оболочке толстой и прямой кишки и характеризующееся мультифакторной природой. В основе патогенеза лежат генетическая предрасположенность, нарушение функционирования кишечной микробиоты и местного иммунитета, повышение проницаемости кишечника, а также факторы окружающей среды [1, 2]. Диагностика ЯК основывается на комплексе клинических, эндоскопических, гистологических и серологических данных [2]. Серологические (pANCA, ASCA, TNF α , антитела к микробным антигенам) и фекальные маркеры (кальпротектин, лактоферрин) ЯК широко используются в диагностике, но обладают ограничениями по чувствительности и специфичности [1, 3]. Например, стандартизованный метод обнаружения фекального кальпротектина недостаточно специфичен для дифференциации ЯК от других воспалительных состояний кишечника [1]. Известно, что у некоторых пациентов с ВЗК могут отсутствовать характерные маркеры системного воспаления (повышение С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и лейкоцитов), что осложняет постановку верифицированного диагноза. Для ЯК, по некоторым данным, доля таких пациентов составляет около 37 % [4]. А в некоторых случаях современные методы диагностики неспособны поставить дифференциальный диагноз ЯК или болезнь Крона и в 10–15 % случаев диагностируют неопределенный колит [3].

Для дифференциальной диагностики ЯК с болезнью Крона все больше находят применение иммуногенетические маркеры. Также они являются вспомогательными показателями, позволяющими прогнозировать течение и оценивать активность заболевания [2, 3]. Многолетние исследования показали, что молекулярно-генетические различия между ЯК и болезнью Крона обуславливаются генами HLA II класса, образ распознающих рецепторов (толл-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы), врожденного иммунитета и аутофагии [5]. Современные методы анализа данных, такие как полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) и биоинформатический анализ дифференциально экспрессированных генов, идентифицировали следующие ключевые гены, связанные с патогенезом ЯК: гены

цитокинов и их рецепторов (TNF, IFNG, IL21, IL23R, IL1R1, IL1R2), хемокинов и их рецепторов (CXCL9, CCL4, CXCR1, CXCR2), рецепторов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, TLR8, FPR2), ядерных транскрипционных факторов (STAT3, PPARG), сигнальных белков, участвующих в поддержании целостности кишечного барьера (GNA12, ERFF1), аутофагии (PARK7, LRRK2), маркеров M2-поляризованных макрофагов (CD163, ARG1) и др. [6, 7].

Исследования подтверждают роль толл-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе ЯК [7, 8]. TLR представляют собой трансмембранные белки, экспрессируемые на иммунных клетках (макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах), эпителиоцитах и эндотелиоцитах, и выполняют функцию распознавания патогенов, защиты от бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [9, 10]. В кишечнике данные рецепторы участвуют в поддержании гомеостаза кишечного эпителия, а их гиперактивация ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, сепсисом и онкологическими процессами [10–12]. При патогенезе ЯК гомеостаз нарушен, происходит повышение проницаемости слизистой оболочки и проникновение бактериальных антигенов в подслизистый слой, что ведет к избыточной активации TLR по MyD88-зависимому пути и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-23), играющих центральную роль в поддержании хронического воспаления [2, 8]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов TLR могут изменять функциональную активность рецепторов, что оказывает влияние на интенсивность провоспалительного ответа [11]. Большинство исследований оценивает ассоциации отдельных SNP с заболеванием, но данных о кумулятивном эффекте нескольких полиморфизмов на риск развития ЯК недостаточно. Обнаружение новых иммуногенетических маркеров ЯК остается актуальной задачей и открывает перспективы для персонализированной медицины, создания новых методов прогнозирования и диагностики заболевания.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость полиморфизмов TLR2 (rs5743708), TLR3 (rs3775291), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs5743810), TLR9 (rs187084, rs352140) как маркеров язвенного колита.

Материал и методы исследования

Контингент обследуемых лиц включал 135 чел. с верифицированным диагнозом «ЯК» и 113 условно здоровых из числа потенциальных доноров стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Размер выборки был определен объемом доступного клинического материала. Формирование группы пациентов осуществлялось на основании клинических критериев включения и исключения без учета пола и степени тяжести заболевания.

Критерии включения: верифицированный гастроэнтерологом диагноз «язвенный колит», отсутствие сопутствующей соматической патологии, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: отказ от участия, наличие онкологических, гематологических, хронических инфекционных или аутоиммунных заболеваний, а также беременность и период лактации. Средний возраст пациентов с ЯК составил $48,7 \pm 1,7$ года, в группе сравнения – $34,6 \pm 0,75$ года. Группа пациентов с ЯК включала 62 мужчины и 73 женщины (45,9 % против 54,1 %), а группа сравнения – 69 мужчин и 44 женщины (61,1 % против 38,9 %). Все участники исследования являлись представителями европейской популяции. Этническая принадлежность установлена на основе анализа генеалогических данных в трех поколениях, руководствуясь рекомендациями 8-го Международного симпозиума по гистосовместимости (Лос-Анджелес, 1980 г.) [13]. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧелГУ», у всех добровольцев получено письменное информированное согласие.

Настоящее исследование базировалось на ранее полученных данных о распределении частот аллелей и генотипов SNP генов TLR 1, 2, 3, 4, 6, 9, методы генотипирования которых подробно представлены в предыдущей статье авторов [14]. Была проведена оценка соответствия наблюдаемых частот аллелей и генотипов SNP ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Однофакторный анализ ассоциаций проводился путем сравнения групп «случай» и «контроль» с применением стандартных статистических методов. Для оценки различий в группах использовались критерий χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера для одной степени свободы, критерий отношения шансов (OR) с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для коррекции множественных сравнений применялась поправка Бонферрони с расчетом скорректированного уровня значимости (α'). Результаты с $\alpha' < 0,007$ считались статистически значимыми. Расчеты были выполнены в программном пакете Past (версия 3.17) [15].

Для оценки кумулятивного эффекта SNP для каждого индивидуума рассчитывался суммарный генетический показатель риска (СГПР) как сумма редких аллелей. Каждый SNP был закодирован методом one hot encoding: 0 (гомозигота по частому аллелю), 1 (гетерозигота), 2 (гомозигота по редкому аллелю). Анализ ассоциации СГПР с риском развития ЯК осуществлялся с помощью однофакторной логистической регрессии. Для модели рассчитывались уровень значимости, OR с 95 % ДИ. Калибровка модели оценивалась с помощью теста Хосмера – Лемешоу. Дискриминационная способность модели оценивалась по площади под ROC-кривой (показателю AUC – численному значению клинической значимости

диагностического теста). Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Для оценки робастности полученных результатов проведен анализ чувствительности с исключением из расчета СГПР редких SNP, частота минорного аллеля которых в европейской популяции менее 5 %, и проверкой пересчитанного СГПР в однофакторной модели. Логистическая регрессия проводилась в программном пакете MedCalc (версия 23.4.9) [16]. С использованием программы GPower (версия 3.1.9.6) проведен расчет необходимого объема выборки и post-hoc анализ статистической мощности [17].

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования, для определения предикторов ЯК, был выполнен анализ распределения частот аллелей и генотипов SNP TLR1 (rs5743618), TLR2 (rs5743708), TLR3 (rs3775291), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs5743810), TLR9 (rs187084, rs352140). Для полиморфизма TLR1 (rs5743618) было выявлено значительное отклонение от равновесия Харди – Вайнберга, поэтому локус был исключен из дальнейшего ассоциативного анализа. Распределение частот генотипов остальных SNP соответствовало закону Харди – Вайнберга. При первичном анализе ассоциаций полиморфные локусы генов TLR4 (rs4986791), TLR2, TLR6, TLR9 не показали значимые различия. Были обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса TLR3 (rs3775291) и аллелей TLR4 (rs4986790). В группе больных ЯК повышена частота аллеля замены T rs3775291 ($p = 0,013$) и аллеля дикого типа A rs4986790 ($p = 0,042$). Напротив, в группе больных снижены частоты аллеля дикого типа C и генотипа CC rs3775291 ($p = 0,013$ и $0,029$), и аллеля замены G rs4986790 ($p = 0,042$). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов SNP в генах TLR

SNP	Аллели и генотипы	Группа ЯК N = 135	Группа сравнения N = 113	Сравнение групп: $\chi^2_{(df)}$; p, OR [95 % ДИ]
		Абс. частота (%)	Абс. частота (%)	
TLR2 2258G > A (rs5743708)	G	242 (89,6)	211 (93,4)	$\chi^2_{(1)} = 2,2$; $p = 0,138$
	A	28 (10,4)	15 (6,6)	
	GG	108 (80,0)	99 (87,6)	$\chi^2_{(1)} = 2,6$; $p = 0,105$
	GA	26 (19,3)	13 (11,5)	$\chi^2_{(1)} = 2,9$; $p = 0,092$
	AA	1 (0,7)	1 (0,9)	$\chi^2_{(1)} = 0,0$; $p = 0,900$

TLR3 1234C > T (rs3775291)	C	178 (65,9)	172 (76,1)	$\chi^2_{(1)} = 6,20$; $p = 0,013$; OR = 0,61 [0,41; 0,90] p коррект. ¹ = 0,091
	T	92 (34,1)	54 (23,9)	$\chi^2_{(1)} = 6,20$; $p = 0,013$; OR = 1,65 [1,11; 2,45] p коррект.¹ = 0,091
	CC	60 (44,4)	66 (58,4)	$\chi^2_{(1)} = 4,82$; $p = 0,029$; OR = 0,57 [0,34; 0,94] p коррект. ¹ = 0,203
	CT	58 (43,0)	40 (35,4)	$\chi^2_{(1)} = 1,48$; $p = 0,225$
	TT	17 (12,6)	7 (6,2)	$\chi^2_{(1)} = 2,99$; $p = 0,085$
TLR4 896A > G (rs4986790)	A	252 (93,3)	199 (88,1)	$\chi^2_{(1)} = 4,15$; $p = 0,042$; OR = 1,90 [1,02; 3,55] p коррект.¹ = 0,294
	G	18 (6,7)	27 (11,9)	$\chi^2_{(1)} = 4,15$; $p = 0,042$; OR = 0,53 [0,28; 0,98] p коррект. ¹ = 0,294
	AA	117 (86,7)	88 (77,9)	$\chi^2_{(1)} = 3,31$; $p = 0,069$
	AG	18 (13,3)	23 (20,4)	$\chi^2_{(1)} = 2,19$; $p = 0,140$
	GG	0 (0,0)	2 (1,8)	$\chi^2_{(1)} = 0,70$; $p = 0,402$
TLR4 1196C > T (rs4986791)	C	250 (92,6)	200 (88,5)	$\chi^2_{(1)} = 2,4$; $p = 0,119$
	T	20 (7,4)	26 (11,5)	
	CC	115 (85,2)	89 (78,8)	$\chi^2_{(1)} = 1,7$; $p = 0,189$
	CT	20 (14,8)	22 (19,5)	$\chi^2_{(1)} = 0,9$; $p = 0,332$
	TT	0 (0,0)	2 (1,8)	$\chi^2_{(1)} = 0,7$; $p = 0,402$
TLR6 745C > T (rs5743810)	C	132 (48,9)	118 (52,2)	$\chi^2_{(1)} = 0,5$; $p = 0,461$
	T	138 (51,1)	108 (47,8)	
	CC	31 (23,0)	35 (31,0)	$\chi^2_{(1)} = 2,0$; $p = 0,156$
	CT	70 (51,9)	48 (42,5)	$\chi^2_{(1)} = 2,2$; $p = 0,141$
	TT	34 (25,2)	30 (26,5)	$\chi^2_{(1)} = 0,1$; $p = 0,808$
TLR9 1237T > C (rs187084)	T	235 (87,0)	201 (88,9)	$\chi^2_{(1)} = 0,4$; $p = 0,517$
	C	35 (13,0)	25 (11,1)	
	TT	107 (79,3)	88 (77,9)	$\chi^2_{(1)} = 0,1$; $p = 0,792$
	TC	21 (15,6)	25 (22,1)	$\chi^2_{(1)} = 1,8$; $p = 0,186$
	CC	7 (5,2)	0 (0,0)	$\chi^2_{(1)} = 6,0$; $p = 0,015$
TLR9 2848A > G (rs352140)	A	121 (44,8)	105 (46,5)	$\chi^2_{(1)} = 0,1$; $p = 0,715$
	G	149 (55,2)	121 (53,5)	
	AA	21 (15,6)	24 (21,2)	$\chi^2_{(1)} = 1,3$; $p = 0,249$
	AG	79 (58,5)	57 (50,4)	$\chi^2_{(1)} = 1,6$; $p = 0,204$

	GG	35 (25,9)	32 (28,3)	$\chi^2_{(1)} = 0,2; p = 0,673$
--	-----------	-----------	-----------	---------------------------------

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

¹ – p, скорректированный методом Бонферрони

Однако после применения поправки Бонферрони на множественные сравнения ни один из перечисленных вариантов не достиг скорректированного уровня значимости ($\alpha' = 0,007$) (табл. 1). Таким образом, однофакторный анализ не позволил определить предикторы, ассоциированные с ЯК, для включения в модель многофакторной логистической регрессии.

Однофакторный анализ оценивает изолированный вклад каждого признака, а отсутствие значимости отдельных SNP не исключает их совокупный вклад в предрасположенность к заболеванию. Поэтому на следующем этапе исследования оценивался кумулятивный генетический эффект однонуклеотидных полиморфизмов TLR на риск развития ЯК. Для каждого индивидуума был рассчитан суммарный генетический показатель риска (СГПР) по числу редких аллелей. Максимально возможный СГПР – 14 баллов. Ассоциация СГПР с риском развития ЯК и прогностическая способность данного признака оценивалась с помощью однофакторной модели логистической регрессии. Параметры и характеристика полученной модели представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры и характеристика модели логистической регрессии
прогноза развития ЯК в зависимости от СГПР

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	OR	95 % ДИ
СГПР	0,06748	0,08252	0,414	1,07	0,91–1,26
Константа	-0,04				
Характеристика модели	Модель полностью: $\chi^2_{ml} = 0,67; df = 1; p = 0,412$ Тест Хосмера – Лемешоу: $\chi^2 = 1,61; p = 0,807$ Диагностическая эффективность – 55,7 % Площадь под ROC-кривой (AUC): $0,521 \pm 0,037$ (95 % ДИ: от 0,46 до 0,59)				

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Согласно результатам однофакторной логистической регрессии увеличение показателя СГПР на 1 балл повышает риск на 7 % (OR = 1,07), однако эффект статистически не значим (95 % ДИ: от 0,91 до 1,26; p = 0,414) и показатель не может использоваться в качестве предиктора ЯК.

Калибровка полученной модели оценена с помощью теста Хосмера – Лемешоу

($\chi^2 = 1,61$; $p = 0,807$). Полученный результат свидетельствует о хорошей калибровке модели, предсказанные вероятности соответствуют наблюдаемым частотам исхода. Качество модели оценивалось с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (AUC), равная 0,521, находится в диапазоне 0,5–0,6, что соответствует модели неудовлетворительного качества со слабой прогностической способностью.

Для оценки робастности полученных результатов проведен анализ чувствительности. Из расчета СГПР был исключен редкий полиморфизм TLR2 rs5743708, который мог вносить нестабильность в модель. По данным базы данных dbSNP частота его минорного аллеля (MAF) в европейской популяции составляет 3 %. При исключении TLR2 новый СГПР не показал ассоциации с риском развития ЯК, результаты в модели практически не изменились: OR = 1,04 (95 % ДИ: от 0,88 до 1,23), $p = 0,642$. Это подтверждает основной результат об отсутствии ассоциации изученных иммуногенетических маркеров с заболеванием.

Статистическая мощность, рассчитанная в post-hoc анализе, составляет 5,8 % для полученного значения OR = 1,07 при общем объеме выборки 248 чел., частоте исхода 54,4 % и доле пациентов с высоким СГПР 50 %. Для обнаружения клинически значимого эффекта $OR \geq 2$ при $\alpha = 0,05$, мощности 80 % и частоте исхода 50 % требуется 276 наблюдений. Объем исходной выборки меньше требуемой на 10,2 % и позволяет с высокой вероятностью исключить у исследованных полиморфных локусов наличие сильных генетических эффектов ($OR \geq 2$). Размер исходной выборки не обеспечивает достаточную статистическую мощность для обнаружения слабых генетических эффектов ($OR \leq 1,5$), для выявления которых требуются большие выборки. Это является ограничением настоящего исследования.

В отличие от множества других биомаркеров (pANCA, ASCA, кальпротектин, лактоферрин, TNF α , С-реактивный белок и др.) [1, 3], иммуногенетические маркеры позволяют выявить предрасположенность к заболеванию еще до появления первых клинических симптомов и прогнозировать активность заболевания при их появлении. В контексте персонализированной медицины это актуально не только для профилактики ЯК, но и других многофакторных заболеваний.

В настоящем исследовании рассматривалась роль полиморфизмов TLR как потенциальных прогностических маркеров ЯК. Полиморфные локусы TLR1, 2, 3, 4, 6, 9 были выбраны в качестве вероятных маркеров, поскольку данные GWAS и исследования ассоциаций SNP с ЯК подтверждают вклад TLR в патогенез заболевания [6, 7, 18]. В метаанализе 2019 г. были выявлены значимые ассоциации полиморфизмов TLR1 rs5743611 (N = 1357), TLR4 rs4986790 (N = 10444), TLR4 rs4986791 (N = 4694), TLR6 rs5743810 (N = 1855), TLR9 rs352140 (N = 956) с ВЗК в европейской популяции [18].

При однофакторном анализе ассоциаций в данном исследовании не удалось определить полиморфные локусы TLR, связанные с предрасположенностью к ЯК. В изученной популяции не было обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов в группах. Обнаруженные ассоциации аллеля С и генотипа СС TLR3 (rs3775291), аллеля А TLR4 (rs4986790), после применения поправки на множественные сравнения, не достигли уровня статистической значимости. Отсутствие значимых ассоциаций в изученной популяции можно объяснить межэтнической вариабельностью. Возможно, для поиска ассоциаций с ЯК в данной популяции следует рассмотреть другие полиморфизмы генов иммунной системы.

При мультифакторной патологии, которой является ЯК, эффект отдельного полиморфного локуса может быть мал и трудно обнаруживаем на небольших выборках. Поэтому далее оценивался общий вклад полиморфизмов в предрасположенность к ЯК. СГПР, рассчитанный по носительству семи полиморфных локусов генов TLR, рассматривался в качестве предиктора заболевания. Параметры полученной модели логистической регрессии указывают на то, что показатель не обладает прогностической ценностью, ассоциации величины СГПР с риском развития заболевания не обнаружено.

Отрицательные результаты настоящего исследования можно объяснить функциональной избыточностью TLR. Данные рецепторы характеризуются аддитивным взаимодействием, передают сигналы по общим сигнальным путям, а потеря функциональной активности одного рецептора нивелируется компенсаторными механизмами [10]. Поэтому носительство полиморфных аллелей не обязательно ведет к развитию заболевания.

Недостатки использования иммуногенетических маркеров заключаются в том, что обнаруженные локусы и аллели риска объясняют лишь 8,2 % вариабельности фенотипа заболевания, а точный вклад генетических вариантов риска в патогенез ЯК до настоящего времени не установлен. Лимитирующим фактором также является межэтническая и межиндивидуальная вариабельность, что снижает специфичность и чувствительность генетических методов [2]. Ключевую роль в патогенезе ЯК играет не только генетическая предрасположенность, но и дисфункция иммунной системы, нарушение эпителиального барьера, а также негенетические факторы, в особенности эпигенетические механизмы, которые могут служить важным связующим звеном между средовыми воздействиями и реализацией генетического риска [19].

Заключение

В настоящем исследовании рассматривалась роль TLR как потенциальных маркеров предрасположенности к ЯК. Методом логистической регрессии была построена модель

прогноза развития язвенного колита на основании суммарного генетического показателя риска в зависимости от носительства полиморфизмов генов TLR. Ассоциации величины СГПР с риском развития заболевания не обнаружено. Полученная модель низкого качества не обладает достаточной диагностической эффективностью, что ограничивает ее клиническое применение. Межэтническая вариабельность и полигенный характер заболевания ограничивают предиктивную значимость толл-подобных рецепторов в качестве маркеров ЯК. Однако нельзя исключать потенциальный вклад других иммуногенетических маркеров в мультифакториальный патогенез язвенного колита, что требует дальнейших комбинированных исследований, расширения панели маркеров с включением более широкого спектра генетических локусов, биомаркеров воспаления кишечника, маркеров состояния кишечной микробиоты, факторов окружающей среды. В будущем иммуногенетические маркеры в комплексе с другими биомаркерами могут быть использованы для разработки более чувствительных прогностических, диагностических методов и терапевтических мишеней ЯК.

Список литературы

1. Caliendo G., D'Elia G., Makker J., Passariello L., Albanese L., Molinari A. M., Vietri M. T. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis // *Advances in Medical Sciences*. 2023. Vol. 68 (2). P. 386–395. DOI: 10.1016/j.advms.2023.09.010.
2. Le Berre C., Honap S., Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis // *The Lancet*. 2023. Vol. 402 (10401). P. 571–584 DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00966-2.
3. Liu D., Saikam V., Skrada K. A., Merlin D., Iyer S. S. Inflammatory bowel disease biomarkers // *Med Res Rev*. 2022. Vol. 42 (5). P. 1856–1887. DOI: 10.1002/med.21893.
4. Халитова Ю. А., Мякишева Ю. В., Лямин А. В., Ерещенко А. А., Янченко А. В. Прогнозирование риска наличия воспалительных заболеваний кишечника у пациентов без лабораторных признаков воспаления // *Медицинская иммунология*. 2026. Т. 28 (1). С. 157–162. URL: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/3084> (дата обращения: 18.07.2026). DOI: 10.15789/1563-0625-RPO-3084.
5. Sarlos P., Kovesdi E., Magyari L., Banfai Z., Szabo A., Javorhazy A., Melegh B. Genetic Update on Inflammatory Factors in Ulcerative Colitis: Review of the Current Literature // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014. Vol. 5 (3). P. 304. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.304.
6. Caba L., Florea A., Cianga P., Drug V., Popescu R., Mihai C., Ciobanu C.-G., Iacob V. V., Florea L., Gorduza E. V. Genetic and Epigenetic Factors in Ulcerative Colitis: A Narrative Literature

Review // Genes. 2025. Vol. 16. P. 1085. DOI: 10.3390/genes16091085.

7. Rahman S. A. Khatun M. T., Singh M., Biswas V. K., Hoque F., Zaman N. N., Parvin A., Uddin M. K. M., Sheikh M. M. I., Begum M. M. Integrative Bioinformatics Analysis Reveals Key Regulatory Genes and Therapeutic Targets in Ulcerative Colitis Pathogenesis // Genes. 2025. Vol. 16. P. 1296. DOI: 10.3390/genes16111296.

8. Porter R. J., Kalla R., Ho G. T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis // F1000Res. 2020. Vol. 9 (F1000 Faculty Rev-294). DOI: 10.12688/f1000research.20805.1.

9. Wicherska-Pawłowska K., Wróbel T., Rybka J. Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22 (24). P. 13397. DOI: 10.3390/ijms222413397.

10. Kawai T., Ikegawa M., Ori D., Akira S. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity // Immunity. 2024. Vol. 57 (4). P. 649–673. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.004. PMID: 38599164.

11. Дворникова К. А., Быстрова Е. Ю., Платонова О. Н., Ноздрачев А. Д. Полиморфизм генов TOLL-подобных рецепторов и ассоциированные с ним заболевания // Молекулярная медицина. 2019. Т. 17 (6). С. 5–12. URL: <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2019-06-02> (дата обращения: 18.07.2026). DOI: 10.29296/24999490-2019-06-02.

12. Duan T., Du Y., Xing C., Wang H. Y., Wang R. F. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity // Front Immunol. 2022. Vol. 13. P. 812774. DOI: 10.3389/fimmu.2022.812774.

13. Terasaki P. I. Histocompatibility Testing 1980: report of the 8th International Histocompatibility Workshop, February 4-6, 1980, Los Angeles, California / P. I. Terasaki editor. UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980. 1227 p.

14. Абубакирова Э. А., Сташкевич Д. С., Евдокимов А. В. Миссенс-мутация 1234C>Т гена Toll-подобного рецептора 3 при неспецифическом язвенном колите // Российский иммунологический журнал. 2025. Т. 28 (1). С. 123–128. URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/16986> (дата обращения: 26.07.2026). DOI: 10.46235/1028-7221-16986-ММО.

15. Hammer O., Harper D. A. T., Ryan P. D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis // Palaeontologia Electronica. 2001. Vol. 4 (1). P. 9. URL: https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm (дата обращения: 06.05.2026).

16. MedCalc: User-friendly statistical software. [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.medcalc.org/> (дата обращения: 08.05.2026).

17. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A.-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses // Behavior Research Methods. 2009. Vol. 41. P. 1149–1160. DOI: 10.3758/BRM.41.4.1149.
18. Wang H., Zhou S., Zhang J., Lei S., Zhou J. Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies // Immunol Res. 2019. Vol. 67 (1). P. 142–150. DOI: 10.1007/s12026-018-9061-0.
19. Du L., Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis // Gastroenterology Clinics of North America. 2020. Vol. 49 (4). P. 643–654. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.