

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ IL1, IL1RA, IL6, IL10 И TNFA У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. В основе развития мультифакторных заболеваний (неспецифический язвенный колит и синдром раздраженного кишечника) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития мультифакторных патологий, особенно в случаях редких аллелей. Но хорошо известно, что опасным является сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение.

Ранее нами был проведен комплекс исследований по оценке ассоциации аллелей и генотипов генов цитокинов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6* с предрасположенностью/устойчивостью к неспецифическому язвенному колиту и синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области, в ходе которого установлены особенности распределения аллелей и генотипов данных генов при НЯК и СРК. В исследовании использовались следующие методы: выделение образцов ДНК из цельной крови, проведение генотипирования исследуемых полиморфизмов генов с помощью ПЦР, ПДРФ. В продолжение был проведен сравнительный анализ межгенных взаимодействий генов цитокинов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6* с использованием метода сокращения многофакторной размерности у больных синдромом раздраженного кишечника и неспецифическим язвенным колитом. Анализ основан на использовании комбинации полиморфных локусов генов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6*, выбранных для анализа межгенных взаимодействий, в отношении риска развития предрасположенности к СРК и НЯК. В результате исследования для СРК была установлена четырехлокусная модель *IL1β(+3953)*T/TNFα(-308)*A/IL10(-1082)*G/IL6(-174)*G*, которая характеризовалась 90% воспроизводимостью и точностью предсказания 74,53%. Данная модель генных взаимодействий между генами цитокинов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6* при СРК имела наибольший потенциал предикции ($p < 0,001$), в то время как модель для НЯК не имела статистической значимости.

Адрес для переписки:

Сташкевич Дарья Сергеевна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454021, Россия, г. Челябинск, ул. Молдавская, 25-15.
Тел.: 8 (351) 799-71-54.
E-mail: Stashkevich_dary@mail.ru

Address for correspondence:

Stashkevich Daria S.
Chelyabinsk State University
454021, Russian Federation, Chelyabinsk, Moldavskaya str.,
25-15.
Phone: 7 (351) 799-71-54.
E-mail: Stashkevich_dary@mail.ru

Образец цитирования:

Д.С. Сташкевич, С.В. Беляева, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова «Межгенные взаимодействия генов цитокинов *IL1*, *IL1RA*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* у больных синдромом раздраженного кишечника и неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 921-926.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-921-926

© Сташкевич Д.С. и соавт., 2018

For citation:

D.S. Stashkevich, S.V. Belyaeva, Yu.Yu. Filippova, A.L. Burmistrova "Intergenic interactions of cytokine genes *IL1*, *IL1RA*, *IL6*, *IL10* and *TNFA* in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in Russian population of the Chelyabinsk Region", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 921-926. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-921-926

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-921-926

Установлены следующие виды взаимодействий: синергичное взаимодействие между генами $IL1\beta(+3953)*T$ и $TNF\alpha(-308)*A$, в то время как $IL6(-174)*G$ и $IL10(-1082)*G$, $TNF\alpha(-308)*A$ находятся в антагонистических взаимоотношениях. Проведенное исследование позволило установить, что из полиморфных вариантов генов полиморфизм $-174G/C$ $IL-6$ может играть центральную роль и формировать межгенные взаимодействия с $SNPs$ $IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL10$ в реализации предрасположенности к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области.

Ключевые слова: межгенные взаимодействия, цитокины, генетический полиморфизм, СРК, НЯК, метод сокращения многофакторной размерности

INTERGENIC INTERACTIONS OF CYTOKINE GENES $IL1$, $IL1RA$, $IL6$, $IL10$ AND $TNFA$ IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND ULCERATIVE COLITIS IN RUSSIAN POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION

Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Complex intergenic interactions should be taken into account when predicting the risk of adverse course in a pathological process. This presumption is at the heart of evolving multifactorial diseases (ulcerative colitis and irritable bowel syndrome). A single genetic polymorphism seems to be a weak risk factor when predicting the disease evolution and it could not be used as a prognostic model for development of multifactorial pathologies, especially in cases of rare alleles. However, it is well known that the combination of unfavorable alleles of several genes with an additive effect is dangerous. Therefore, identification of such polymorphisms is very important.

Previously we conducted a test panel, in order to evaluate associations of alleles and genotypes of some cytokine genes ($IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL1ra$, $IL10$, $IL6$) with predisposal, or resistance for ulcerative colitis and irritable bowel syndrome in the Russian Chelyabinsk region. Distribution of alleles and genotypes of these genes have been assessed in irritation bowel disease (IBD) and ulcerative colitis (UC). The following methods were used: isolation of DNA samples from whole blood, genotyping of the studied gene polymorphisms with PCR, RFLP. A comparative analysis of intergenic interactions between the cytokine genes $IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL1ra$, $IL10$, $IL6$ in the IBD and UC patients was carried out by the *Multifactor Dimensionality Reduction* method. The analysis is based on the use of polymorphic loci of $IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL1ra$, $IL10$, $IL6$ combinations chosen for analysis of intergenic interactions, with respect to the risk for IBS and UC predisposition. As a result of this study, a four-locus model $IL1\beta(+3953)*T/TNF\alpha(-308)*A/IL10(-1082)*G/IL6(-174)*G$ was identified for IBS, which was characterized by 90% repeatability and prediction accuracy of 74.5%. This model of gene interactions between the cytokine $IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL1ra$, $IL10$, $IL6$ genes had the greatest prediction potential ($p < 0.001$) in IBS, whereas the model for UC was not statistically significant.

The following types of genetic interactions were established: synergism between the $IL1\beta(+3953)*T$ and $TNF\alpha(-308)*A$ loci, whereas $IL6(-174)*G$ и $IL10(-1082)*G$, $TNF\alpha(-308)*A$ seem to be in antagonistic relationships. The study made it possible to establish that the $-174G/C$ $IL-6$ polymorphism may play a central role and provide intergenic interactions with $SNPs$ of $IL1\beta$, $TNF\alpha$, $IL10$ for predisposal to irritable bowel syndrome in Chelyabinsk Region of Russia.

Keywords: intergenic interaction, cytokines, genetic polymorphism, IBD, UC, multifactor dimensionality reduction

Введение

Все происходящие в организме процессы осуществляются за счет координированной экспрессии различных групп генов, составляющих основу так называемых генных сетей. Поддержание определенного функционального состояния генной сети или ее переход в другой режим функ-

ционирования, в том числе и под влиянием факторов внешней среды, обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям среды [2].

Нарушения в локальных генных сетях, обусловленные мутациями в генах или аллельным полиморфизмом, могут нарушить или исказить работу целостной генной сети организма [1],

в результате чего возможен переход к развитию патологических процессов, лежащих в основе мультифакторных заболеваний.

Существующие на сегодня данные позволяют предположить, что полиморфные гены цитокинов, участвуя в формировании межгенных взаимодействий, составляющих основу для локальных генных сетей, обеспечивающих гомеостаз физиологических параметров организма [2], способны принимать активное участие в формировании адаптивных иммунных ответов на патологические состояния человека.

Известно, что анализ ассоциаций отдельных полиморфных вариантов генов не дает достаточно полного представления о механизмах формирования предрасположенности к заболеванию, так как в основе развития мультифакторных заболеваний (таких как воспалительные заболевания кишечника: неспецифический язвенный колит и синдром раздраженного кишечника) лежат сложные межгенные и ген-средовые взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения процесса [1, 5, 6].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – распространенное мультифакторное заболевание желудочно-кишечного тракта с выраженным изменением баланса в отношении сигналов возбуждения/торможения активности мозга. Сегодняшние представления о патофизиологии СРК позволяют предположить, что в его патогенезе одну из важных ролей играют воспалительные реакции [7]. Распространенность СРК в мире составляет 11,2% (95% ДИ 9,8-12,8), по данным метаанализа 80 исследований с участием 260 960 человек. Обычно СРК встречается в молодом возрасте, чаще – у женщин [3]. Еще одной частой патологией желудочно-кишечного тракта с аутоиммунным компонентом является неспецифический язвенный колит (НЯК), частота которого достигает 8-15 новых случаев на 100 тыс. населения ежегодно в странах Европы, Северной Америки и Австралии, а распространенность – 80-120 человек на 100 тыс. населения [3].

Ключевыми модуляторами иммунного ответа и воспалительных реакций, протекающих в кишечнике при данных заболеваниях, являются цитокины, обладающие свойством формировать цитокиновые сети определенных направленностей [5, 6, 8].

Ранее нами был проведен комплекс исследований по оценке ассоциации аллелей и генотипов генов цитокинов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6* с предрасположенностью/устойчивостью к неспецифическому язвенному колиту и синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области, в ходе которого установлены

особенности распределения аллелей и генотипов данных генов при НЯК и СРК [4].

В связи с вышеизложенным **цель** – сравнительный анализ межгенных взаимодействий генов цитокинов *IL1β*, *TNFα*, *IL1ra*, *IL10*, *IL6* методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) у больных синдромом раздраженного кишечника и неспецифическим язвенным колитом.

Материалы и методы

Контингент обследуемых лиц

В качестве контрольной группы (66 человек: мужчин – 39, женщин – 27, средний возраст – 34,6±0,75 лет) использовали популяционную выборку, сформированную случайным образом на основе ДНК-банка потенциальных доноров костного мозга ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», проживающих в г. Челябинске и Челябинской области. Популяционная принадлежность определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям 8-го Международного симпозиума в 1980 г., Лос-Анджелес, США).

Выборка больных СРК состояла из 61 человека русской этнической группы с диагнозом СРК (мужчин – 19,6%, женщин – 80,3%, средний возраст – 41,9±1,3 лет). Группа больных НЯК состояла из 165 человек русской этнической группы (мужчин – 47,2%, женщин – 52,7%, средний возраст – 43,4±1,6 лет).

В качестве биологического материала для исследования использовалась венозная кровь, взятая в пробирки с 0,5% раствором калиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение ДНК проводили с использованием реагентов PROTRANS DNA Box 500. Определение *SNPs* в полиморфных сайтах *-1082G/A*, *-819C/T* и *-592C/A* гена *IL10*, *-174G/C* *IL6* проводилось аллель-специфической ПЦР (ООО НПФ «Литех», Москва), *VNTR IL1ra* – методом прямой амплификации (ИХБиФМ СО РАН, г. Новосибирск), *SNP IL1β* и *SNPs* в промоторной области *TNFα* – с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ИХБиФМ СО РАН, г. Новосибирск, праймеры производства Синтол, Москва, рестриктазы: *TaqI*, *VpiI*, *TaiI*, *NcoI*, *VamHI* Fermentas, США) с последующей УФ-детекцией результатов в 3% агарозном геле.

Статистическая обработка

Анализ межгенных взаимодействий проведен методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) в среде открытой программы MDR 2.0 beta 8 [7]. Для оценки межгенных взаимодей-

ствий с помощью метода MDR был использован алгоритм всестороннего поиска (Exhaustive search algorithm), который рассматривал все возможные комбинации полиморфных локусов, выбранных для анализа межгенных взаимодействий, в отношении риска развития предрасположенности к СРК и НЯК. Учитывая коэффициенты перекрестной проверки CV (cross-validation) и ошибки предсказания, построены оптимальные модели межгенных взаимодействий. В программе MDR мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска развития заболевания, что уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров. С помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и, соответственно, с наименьшей ошибкой предсказать респонденту наличие или отсутствие предрасположенности к определенным болезням. Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что модель генных взаимодействий между генами цитокинов *IL1*, *TNF α* , *IL1ra*, *IL10*, *IL6* для СРК имела наибольший потенциал предикции ($p < 0,001$), в то время как модель для НЯК не имела статистической значимости. В таблице 1 представлены характеристики полученных моделей для СРК.

Для СРК была установлена четырехлокусная модель *IL1 β (+3953)*T/TNF α (-308)*A/IL10(-1082)*G/IL6*G*, которая характеризовалась 90% воспроизводимостью (Cross-validation consistency) и точностью предсказания 74,53% (Testing balanced accuracy). Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и наименьшей ошибки предсказания, для данного анализа оптимальным межгенным

взаимодействием является трехкомпонентная модель *IL1 β (+3953)*T, TNF α (-308)*A, IL6(-174)*G*, которая характеризуется коэффициентом перекрестной проверки 10/10 и точностью предсказания 73,44%. Возможности программы MDR позволяют представить в виде дендрограммы вклад каждого полиморфизма в риск развития СРК (рис. 1).

Длинные линии в дендрограмме описывают слабую взаимосвязь между генами. И, соответственно, чем короче линии, соединяющие два предиктора, тем сильнее взаимодействие. Нами было проанализировано межгенное взаимодействие генотипов в мультилокусных моделях. Информационную ценность отдельного маркера и взаимодействия пары генов мы оценили с помощью схемы Fruchterman–Rheingold (рис. 2).

Согласно схеме Fruchterman–Rheingold, из четырех анализируемых полиморфизмов (*IL1 β (+3953)*T, TNF α (-308)*A, IL10(-1082)*G, IL6(-174)*G*) наибольшим предсказательным потенциалом обладает полиморфизм *IL6* – 12,73%. Остальные гены объясняют только 0,51, 2,05 и 1,08% энтропии соответственно. Вероятно, вклад *SNP -174 IL6* в развитие предрасположенности к СРК среди исследуемых генов является максимальным. Интересно, что данный полиморфизм имел наибольший предсказательный потенциал и для модели НЯК (11,37%), и его значение также было значительно выше, чем в контрольной группе (7,76%). На рисунке 2 отражена сила влияния отдельных генов на развитие заболевания с помощью показателя энтропии межфакторных взаимодействий. Наибольшее влияние имеют факторы с максимальным процентом энтропии. Полиморфные локусы *IL6(-174)*G* и *IL10(-1082)*G, TNF α (-308)*A* имеют сильный отрицательный эффект. Вероятно, данные межгенные взаимодействия в модели можно охарактеризовать как антагонистические. Умеренное синергичное взаимодействие наблюдается между генами *IL1 β (+3953)*T* и *TNF α (-308)*A*.

ТАБЛИЦА 1. МОДЕЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

TABLE 1. MODELS OF INTERGENIC INTERACTIONS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Модель Model	Точность предсказания в обучающей выборке Training balanced accuracy	Точность предсказания в тестовой выборке Testing balanced accuracy	Воспроизводимость тестируемой модели CV consistency
<i>IL6(-174)*G</i>	0,6702	0,6702	10/10
<i>TNFA(-308)*A / IL6(-174)*G</i>	0,7014	0,6307	7/10
<i>IL-1(+3953*T)/TNFα(-308)*A / IL6(-174)*G</i>	0,7344	0,7344	10/10
<i>IL1β(+3953)*T/TNFα(-308)*A / IL10(-1082)*G/IL6(-174)*G</i>	0,7669	0,7453	9/10

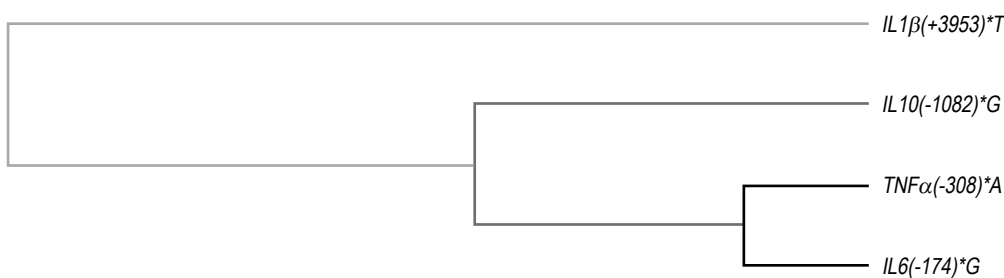


Рисунок 1. Дендрограмма межгенных взаимодействий

Figure 1. Dendrogram of intergenic interactions

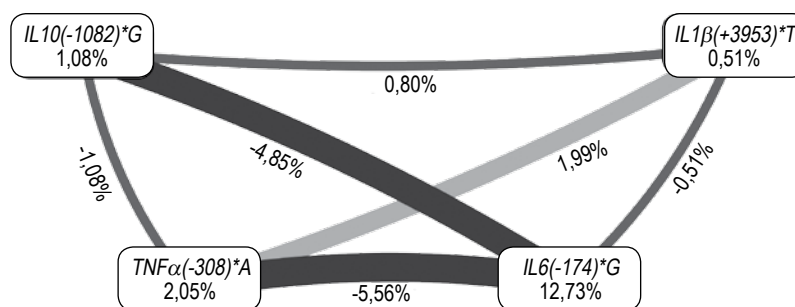


Рисунок 2. График энтропии (Fruchterman–Rheingold), отражающий межгенные взаимодействия в четырехлокусной модели $IL1\beta(+3953)*T/TNF\alpha(-308)*A/IL10(-1082)*G/IL6*G$

Figure 2. The graph of entropy (Fruchterman–Rheingold), reflecting intergenic interactions in the four-locus model $IL1\beta(+3953)*T/TNF\alpha(-308)*A/IL10(-1082)*G/IL6*G$

Установленное в нашем исследовании синергичное взаимодействие между *SNPs* $IL1\beta(+3953)*T$ и $TNF\alpha(-308)*A$ содержит аллели, отвечающие за высокопродуктивные варианты обоих цитокинов. Антагонистические взаимодействия $IL6(-174)*G$ и $TNF\alpha(-308)*A$, включающие аллели высокой продукции, могут быть объяснены тем, что, согласно литературным данным, IL-6 снижает экспрессию TNF α . Особенностью данных генов является взаимодействие между их белковыми продуктами [10]. Продукция IL-6 активируется провоспалительными цитокинами (IL-1 и TNF α), а подавляется белками-супрессорами опухоли (p53 и RB1) и гормонами-эстрогенами. Сам же IL-6 ингибирует продукцию IL-1 и TNF α и активирует противовоспалительные цитокины IL-1ra и IL-10 [10].

Заключение

Для всех включенных в исследование полиморфных вариантов генов *IL1*, *TNF α* , *IL1ra*, *IL10*, *IL6* существует большое количество противоречивых данных по их ассоциации с неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника [4, 5, 6, 8, 9].

Отдельные исследования показали ассоциацию *SNP -1082G/A IL10* с предрасположенностью к СРК у европеоидов, а *SNP -592C/A IL10* – у ази-

атов [8]. На роль генетических маркеров предрасположенности к НЯК претендуют *SNPs* в генах *IL1 β* , *-308 G/A TNFA* [5, 9].

Следует отметить, что изучению межгенных взаимодействий генов *IL1*, *TNF α* , *IL1ra*, *IL10*, *IL6* в ассоциации с предрасположенностью к неспецифическому язвенному колиту и синдрому раздраженного кишечника посвящено очень мало исследований.

Проведенное исследование позволило установить, что из полиморфных вариантов генов *IL1*, *TNF α* , *IL1ra*, *IL10*, *IL6* полиморфизм *-174G/C IL6* может играть центральную роль и формировать межгенные взаимодействия с *SNPs* *IL1 β* , *TNF α* , *IL10* в реализации предрасположенности к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ректору ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», доктору психологических наук, профессору Д.А. Циринг, главному врачу ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» Г.А. Рудаковой, кандидату медицинских наук, доценту кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, доценту Т.А. Сусловой.

Список литературы / References

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / Ed. V.S. Baranov]. St. Petersburg: Publishing House of N-L, 2009. 528 p.
2. Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2013. Т. 17, № 4/2. С. 833-850. [Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2013, Vol. 17, no. 4/2, pp. 833-850. (In Russ.)]
3. Силивончик Н.Н., Пиманов С.И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам Римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным расстройствам) // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал, 2017. № 3 (55). С. 23-29. [Silivonchik N.N., Pimanov S.I. Irritable bowel syndrome (of the Rome IV consensus for functional gastrointestinal disorders). *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal = Medical Case: Scientific and Practical Therapeutic Journal*, 2017, no. 3 (55), pp. 23-29. (In Russ.)]
4. Сташкевич Д.С., Бурмистрова А.Л., Кобеляцкая А.А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNFA у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области // Современные проблемы науки и образования (Электронный журнал), 2016. № 4. [Stashkevich D.S., Burmistrova A.L., Kobelyatskaya A.A. Polymorphism of the genes of the proinflammatory cytokines IL-1B, IL-6, TNFA in patients with ulcerative colitis of the Russian population of the Chelyabinsk region. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (Elektronnyy zhurnal) = Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 4. (In Russ.)]
5. Barkhordari E, Rezaei N, Ansari-pour B, Larki P, Alighardashi M, Ahmadi-Ashtiani H.R, Mahmoudi M, Keramati M.-R., Habibollahi P, Bashashati M., Ebrahimi-Daryani N., Amirzargar A.A. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 30, pp. 74-79.
6. Basso P.J., Fonseca M.T.C., Bonfa G., Alves V.B.F., Sales-Campos H., Nardini V., Cardoso C.R.B. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2014, Vol. 47, pp. 727-737.
7. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics*, 2003, Vol. 19, pp 376-382.
8. Qin S.-Y., Jiang H.-X., Lu D.-H., Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19, pp. 9472-9480.
9. Stankovic B., Dragasevic S., Popovic D., Zukic B., Kotur N., Sokic-Milutinovic A., Alempijevic T., Lukic S., Milosavljevic T., Nikcevic G., Pavlovic S. Variations in inflammatory genes as molecular markers for prediction of inflammatory bowel disease occurrence. *J. Dig. Dis.*, 2015, Vol. 16, pp. 723-733.
10. Tanaka T., Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, pp. 1227-1236.

Авторы:

Сташкевич Д.С. – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Беляева С.В. – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Филиппова Ю.Ю. – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Бурмистрова А.Л. – д.м.н., профессор, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Stashkevich D.S., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Belyaeva S.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Filippova Yu. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Dean, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 03.03.2018

Отправлена на доработку 06.03.2018

Принята к печати 16.03.2018

Received 03.03.2018

Revision received 06.03.2018

Accepted 16.03.2018