

Таблица 2

**Распространенность отдельных нозологических форм
хронической ЛОР-патологии у городских жителей Хакасии**

Нозологические формы	Хакасы (n=630)		Европеоиды (n=1977)		Статистическая значимость различий
	n	%(95% ДИ)	n	%(95% ДИ)	
Болезни уха и сосцевидного отростка					
Хронический гнойный средний отит	13	2,06 (1,1-3,3)	42	2,12 (1,5-2,8)	0,9
Адгезивный средний отит	17	2,7 (1,6-4,1)	47	2,4 (1,8-3,1)	0,7
Сенсоневральная тугоухость	13	2,1 (1,1-3,3)	90	4,6 (3,7-5,5)	0,002
Болезни носа и околоносовых пазух					
Хронический ринит	16	2,5 (1,5-3,9)	87	4,4 (3,5-5,3)	0,05
Хронический синусит	29	4,6 (3,1-6,4)	141	7,1 (6,0-8,3)	0,02
Искривление перегородки носа	15	2,4 (1,3-3,7)	85	4,3 (3,4-5,2)	0,02
Болезни глотки и гортани					
Хронический тонзиллит	18	2,9 (1,7-4,3)	90	4,6 (3,7-5,5)	0,05
Хронический фарингит	39	6,2 (4,4-8,2)	272	13,8 (12,3-15,3)	<0,001
Хронический ларингит	5	0,8 (0,3-1,6)	37	1,9 (1,3-2,5)	0,04

Примечание: статистическая значимость различий устанавливалась по точному критерию Фишера.

популяциях, проживающих в одинаковых экологических условиях. Так, у европеоидов значительно чаще, чем у хакасов диагностировалась хроническая ЛОР-патология, в том числе и воспалительного характера, за счет таких заболеваний как ринит, синусит, искривление перегородки носа, тонзиллит, фарингит и сенсоневральная тугоухость. Аналогичные закономерности наблюдались и при проведении сравнительного анализа показателей превалентности хронической патологии ЛОР-органов между хакасами и европеоидами, проживающими в сельских условиях Республики Хакасия.

Литература

- Агаджанян Н. А. Экологический портрет человека на Севере / Н. А. Агаджанян, Н. В. Ермакова. – М., 1997. – 208с.
- Бочков В. П. Генетика и медицина / В. П. Бочков. – М., 1979. – 190с.
- Бромлей Ю.В. Этнография / Ю.В. Бромлей, Г.Е. Маркова. – М.: Высшая школа, 1982. – 320с.
- Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека / В.П. Казначеев. – М.: Наука, 1983. – 258с.
- Капустина Т. А. Эпидемиология хронических заболеваний уха, горла и носа у сельских жителей Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. А. Капустина. – М., 2000. – 36с.

6. Лапко А. В. Автоматизация научных исследований в медицине / А. В. Лапко, Л. С. Поликарпов, В. Т. Манчук. – Новосибирск, 1996. – 269с.

7. Паниотто В. И. Количественные методы в социологических исследованиях / В. И. Паниотто, В. С. Максименко. – Киев, 1982. – 160 с.

8. Пискунов Г.З. К вопросу о заболеваемости населения Крайнего Севера хроническим гнойным средним отитом, его клиника и лечение / Г.З. Пискунов // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1974. – № 3. – С. 84-92.

9. Пузырев В.П. Народности Севера: генетические аспекты здоровья (концепция развития) / В.П. Пузырев. – Томск, 1988. – 27с.

10. Распространенность хронических заболеваний верхних дыхательных путей и органа слуха среди взрослого населения и подростков, проживающих в Москве / В. С. Кузнецов, [и др.] // Вестн. оториноларингол. – 1982. – №2. – С. 55-59.

11. Распространенность хронических заболеваний ЛОР-органов среди взрослого населения и подростков Москвы и роль диспансеризации в ее динамике: информ. письмо / В. Н. Болдина [и др.]. – М., 1983. – 13с.

12. Тарасов Д. И. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика / Д. И. Тарасов, А. Б. Морозов // Вестн. оториноларингол. – 1991. – №6. – С. 12-14.

13. Фанта И. В. Эпидемиология ЛОР-заболеваний в Санкт-Петербурге / И. В. Фанта // Новости оториноларингол. и логопатол. – 2000. – №1. – С. 76-78.

14. Фефелова В. В. Генетические маркеры системы HLA у коренных народностей Сибири и Дальнего Востока как основа для анализа этногенеза популяций: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / В. В. Фефелова. – Красноярск, 1991. – 25с.

15. Ягья Н. С. Здоровье населения Севера / Н. С. Ягья. – Л., 1980. – 255с.

Н.А. Малахинова, П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ NOD2/CARD15, DLG5 И TLR4 ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

УДК 616.21- 036. 2 (571.513)

В обзоре представлены данные о влиянии полиморфных вариантов генов NOD2/CARD15, DLG5, TLR4 на риск развития заболевания, возраст манифестации, частоту осложнений, протяженность воспалительного процесса по длине кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, ген NOD2/CARD15, ген DLG5, ген TLR4, генетическая предрасположенность.

The review presents data on the influence of polymorphic variants of genes NOD2/CARD15, DLG5, TLR4 on the disease progressing, age of manifestation, frequency of complications, and the length of the inflammatory process along the intestine at the inflammatory bowel disease.

Keywords: Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, gene NOD2/CARD15, gene DLG5, gene TLR4, a genetic predisposition.

МАЛАХИНОВА Наталия Ардановна – аспирант РГМУ, www.malakhinova2007@mail.ru; **ШУМИЛОВ** Петр Валентинович – доцент РГМУ; **МУХИНА** Юлия Григорьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой РГМУ.

Среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) выделяют болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК). Тяжелые необратимые нарушения структуры и фун-

кции в зоне поражения при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите, внекишечные поражения, наличие осложнений, иногда приводящих к летальному исходу, манифес-

тация заболеваний и рост впервые выявленной заболеваемости у детей обуславливают особую актуальность изучения данной проблемы.

Многими учеными предполагается влияние генетической предрасположенности и факторов окружающей среды на формирование БК и НЯК. Количество генов, предрасполагающих к воспалительным заболеваниям кишечника, их взаимодействие между собой и с факторами окружающей среды точно не определены, но перечень этих генов постоянно увеличивается. В настоящее время в качестве основной теории патогенеза болезни Крона и неспецифического язвенного колита рассматривается генетически обусловленная дисрегуляция иммунного ответа [1,11]. Развитие БК происходит, вероятно, от измененного иммунного ответа к условно-патогенной микрофлоре слизистой оболочки кишечника, чем в результате иммунного ответа на специфический патогенный микроорганизм [5]. Детерминанта-узловые рецепторы через области, богатые повторами лейцина, определяют патоген-ассоциированные молекулярные детерминанты микроорганизмов [2,27]. При участии Toll-подобных рецепторов и белка NOD2 в норме осуществляется контроль над развитием воспалительного процесса в кишечнике, поддерживается толерантность к условно-патогенной флоре. Известно, что белок NOD2 представлен в цитоплазме макрофагов и энтероцитов с ацидофильными гранулами (клетки Панета) и мутация чаще затрагивает область, которая взаимодействует с пептидогликанами клеточных стенок бактерий. Вследствие мутации в гене NOD2/ CARD15 макрофаги у пациентов с болезнью Крона утрачивают способность к внутриклеточному перевариванию микроорганизмов [26]. Генетическая предрасположенность к ВЗК в первую очередь связана с геном CARD15/Nod2, который расположен на хромосоме 16 (16q12) [5,29]. Полиморфные варианты в гене NOD2/CARD 15 (Arg 702 Trp, Gly908Arg, Leu1007fsinsC) и в гене Toll-подобного рецептора 4 (Asp299Gly) ассоциированы с ВЗК [15,20,28].

Характеристика полиморфных вариантов генов NOD2/CARD15, DLG5, TLR4. В 2001 г. в трех независимых исследованиях на хромосоме 16 (16q12) был идентифицирован ген NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 – нуклеотид-связывающий олигомеробразующий, вклю-

чающий 2 домена, ген). В дальнейшем ген NOD2, имеющий два домена активации каспазы, был переименован в CARD 15 (caspase recruitment domain containing protein 15 – кодирует белок 15, содержащий домен активации каспазы). Каспазы функционируют в качестве медиаторов апоптоза. Они расщепляют клеточные белки и изменяют функцию белка-мишени. Белок NOD2 относится к суперсемейству Ced-4, участвующему в регуляции апоптоза [1,13,16,22]. Белок NOD2 представлен в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, кишечных эпителиальных клетках, клетках Панета [2,18]. В структуре белка NOD2 содержатся следующие компоненты: две каспаз-восстанавливающие области (CARD), нуклеотид-связывающая область (NBD), область, богатая повторами лейцина (LRR) [9,11]. Белок NOD2 через область, богатую повторами лейцина (LRR), распознает компонент пептидогликана бактерий – мурамилдипептид [2,11]. В обычных условиях при связывании белка CARD 15 с компонентами микробного патогена (липополисахариды, пептидогликан) происходит активация ядерного фактора κB (NF- κB). В CARD 15 были обнаружены 3 полиморфных варианта, ассоциированных с ВЗК: 3020 insC (Leu1007fsinsC, SNP 13), Arg702Trp (SNP 8), Gly908Arg (SNP 12), они локализованы в области, богатой повторами лейцина и возле нее и приводят к снижению активации NF κB . Полиморфные варианты в гене NOD2 могут модифицировать структуру области, богатой повторами лейцина, и вызывать измененный иммунный ответ на бактериальные липополисахариды [1,9,11].

При изучении роли полиморфных вариантов 3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg в гене NOD2 была подтверждена их ассоциация с БК в Хорватии. Полиморфные варианты встречались чаще при БК (27,9%) в сравнении с контрольной группой (без ВЗК). Частота аллелей для пациентов с БК была равна 13,9, 4,4 и 11,7% в сравнении с контролем – 5,4, 1,1 и 4,4% соответственно. При наличии 3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg в гене NOD2 была характерной более ранняя манифестация заболевания и выше частота оперативных вмешательств [10].

По данным исследования, у детей с БК в Нью-Йорке 3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg в гене NOD2 встречались (31%) чаще, чем в контрольной группе (11%). Наличие полиморфных вариан-

тов было ассоциировано с локализацией БК в подвздошной кишке. Среди детей, имевших полиморфные варианты, у 44 % был дефицит веса менее 5 перцентилей в момент постановки диагноза, а среди детей с БК без 3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg дефицит веса встречался у 15% [28].

В исследовании, в котором приняли участие 177 пациентов с БК и 92 с НЯК, проведенном в Италии в 2007 г., был определен повышенный риск развития БК при трех полиморфных вариантах в гене NOD2. При этом для Gly908Arg был характерным семейный анамнез, отягощенный по ВЗК; при 3020 insC чаще возникала необходимость в аппендэктомии; для Arg702Trp был типичным стриктурирующий характер течения БК [3].

В 2002 г. по данным французского исследования, включавшего 612 пациентов с ВЗК, полиморфные варианты 3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg были ассоциированы с БК, но не с НЯК. При наличии двух полиморфных вариантов у одного пациента отмечался ранний дебют и структурирующий характер течения заболевания, а также БК реже была локализована в толстой кишке в сравнении с пациентами без полиморфных вариантов в гене NOD2. Не получена связь между наличием полиморфных вариантов и тяжестью БК, наличием внекишечных проявлений заболевания [19]. В 2004 г. во Франции при изучении 205 пациентов с БК и 95 чел. в контрольной группе было обнаружено, что ассоциация с БК более выражена при наличии Arg702Trp. Для полиморфного варианта Arg702Trp была определена связь с дебютом БК в детском возрасте, наличием гранулем и стриктурирующий характер течения БК. Гомозиготы и комбинированные гетерозиготы имеют больший риск в сравнении с простыми гетерозиготами [15]. Ген NOD2 часто ассоциирован с БК при тонкокишечной локализации БК [11]. Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M et al. выявлено, что с мутацией гена NOD2 можно связать лишь около 20% случаев болезни Крона тонкокишечной локализации. Как правило, его носители – молодые люди, у которых обнаруживаются гранулемы [26].

Инсерция цитозина c3020 insC (Leu 1007 fsinsC) приводит к образованию стоп-кодона и к сдвигу рамки генетического кода [11]. Полиморфный вариант c3020 ins C при проведении исследования в Венгрии был найден у 10,8% пациентов с БК. При наличии c3020 insC была повышена частота стеноза

тонкого кишечника и оперативных вмешательств с резекцией части тонкого кишечника [8]. В Новой Зеландии при анализе пациентов с БК в сравнении с контрольной группой было установлено, что из трех полиморфных вариантов (3020 insC, Arg702Trp, Gly908Arg) важную роль играет только инсерция цитозина. При наличии полиморфного варианта 3020 insC в гене Nod2/CARD15 риск развития БК повышен в 10,91 раза [20].

В исследовании Figueroa C., Peralta A., Herrera L., исследована частота полиморфизмов в гене NOD2/CARD15 и в гене Toll-подобного рецептора 4 среди пациентов с ВЗК в Южной Америке и у населения Чили. Генетическое исследование показало, что полиморфные варианты, часто ассоциируемые с воспалительными заболеваниями кишечника (3020insC, G908A, A702T), в гене NOD2/CARD 15 и полиморфный вариант D299G в гене Toll-подобного рецептора 4, редко встречаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Чили [12].

Вместе с тем при исследовании мутации CARD15 в европейской популяции выявлено, что она может быть и у здоровых людей без фенотипических проявлений [27].

В результате исследования в Дании, включавшего 2804 пациента (1684 БК и 1120 НЯК), была подтверждена ассоциация БК с полиморфными вариантами в генах NOD2 и DLG5, а также в генах IBD5, ATG16L1, IL23R. Пациенты с тяжелым течением БК, с возрастом дебюта заболевания до 40 лет, с необходимостью оперативного лечения имели больше полиморфизмов, чем в случае нестриктурирующего, непенетрирующего течения БК с манифестацией в возрасте старше 40 лет [30].

Ген DLG5 кодирует белок эпителиальных клеток. Полиморфные варианты гена DLG5, расположенного на хромосоме 10q23, ассоциированы с предрасположенностью к БК и НЯК [11,23,25]. Белок DLG5 представлен в кишечнике, сердце, скелетной мускулатуре, печени, поджелудочной железе, плаценте. Белок DLG5 относится к семейству мембранаассоциированных гуанилат киназ, участвует в поддержании целостности эпителиальных клеток. Полиморфный вариант R30Q в гене DLG5 был обнаружен у 25% пациентов с ВЗК в сравнении с 17% в контрольной группе. Для группы с ВЗК был найден умеренный относительный риск (OR=1,6). При изучении роли

полиморфизма в гене DLG5 в Венгрии была выявлена ассоциация R30Q с резистентностью к глюкокортикостероидам у пациентов с БК [17]. В результате многоцентрового европейского исследования полиморфизма R30Q, проведенного среди 4707 пациентов с БК, было обнаружено, что аллель 30Q ассоциирована с пониженным риском развития БК только у женщин [6]. По данным американского исследования (281 пациент с БК), была найдена значительная отрицательная ассоциация между R30Q и БК у женского пола, можно предположить, что R30Q приводит к снижению риска развития БК у женщин [4]. В Германии был проведен анализ влияния шести полиморфных вариантов p.R30Q, p.P1371Q, p.G1066G, rs2289308, DLG e26, p.D1507D в гене DLG5 при ВЗК в двух популяциях (немецкой и венгерской). В обеих популяциях не найдено различий в частоте аллелей и генотипов между пациентами с ВЗК и контрольной группой (без ВЗК). Не выявлено влияния полиморфных вариантов в гене DLG5 в двух популяциях на клинические проявления ВЗК [7]. Не установлено ассоциаций между наличием полиморфизма R30Q в гене DLG5 и клиническими проявлениями НЯК и БК в исследованиях, проведенных в Шотландии. Также не доказано взаимодействие R30Q в гене DLG5 и полиморфными вариантами гена NOD2 [21].

Toll-подобные рецепторы являются детерминанта-узнающими рецепторами. Они участвуют в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных детерминант, влияют на продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В структуре Toll-подобных рецепторов (TLR) выделяют область, богатую повторами лейцина, трансмембранный участок, область высоко гомологичную ИЛ 1-рецептору. Toll-подобный рецептор 2 определяет бактериальные липополисахариды и липотейхоевую кислоту, которые встречаются в клеточных стенках грамположительных бактерий. Флагеллин является специфическим лигандом для Toll-подобного рецептора 5. Известно, что РНК вирусов активируют Toll-подобные рецепторы 3,7,8. Для активации Toll-подобного рецептора 4 липополисахаридами грамотрицательных бактерий требуются дополнительные белки MD2, CD14 [9]. В результате исследования была найдена связь между полиморфными вариантами генов Toll-подобных рецепторов 1, 2, 6 с протяженностью воспалительно-

го процесса в толстой кишке при БК и НЯК. Полиморфный вариант R753G гена TLR 2 был ассоциирован с панколитом, полиморфизм R80T гена TLR1 – с панколитом при НЯК. Относительный риск для развития панколита у гетерозиготных пациентов для полиморфного варианта R80T был 5,8 и для полиморфного варианта R753G был равен 3,3, соответственно. При НЯК выявлена отрицательная ассоциация между полиморфным вариантом S249P гена Toll-подобного рецептора 6 с поражением толстой кишки. При БК определена отрицательная ассоциация полиморфного варианта S602I гена TLR1 с поражением подвздошной кишки [24].

Toll-подобный рецептор 4 важен для инициации ответа иммунной системы и развития воспалительного процесса в кишечнике [2]. Он является рецептором для узнавания липополисахаридов (LPS) в стенке грамотрицательных бактерий [29]. Ген Toll-подобного рецептора 4 расположен на 9-й хромосоме (q3233) [9]. В результате исследования были получены данные об ассоциации между полиморфным вариантом D299G в гене Toll-подобного рецептора 4 с ВЗК [24]. Полиморфизм D299G был ассоциирован с БК и НЯК в бельгийской популяции, но в шотландской и германской популяциях эти данные не подтвердились. Предрасположенность к ВЗК в греческой популяции была определена при наличии полиморфных вариантов в гене Toll-подобного рецептора 4 и в гене NOD2 [9]. Важность определения генетических исследований в различных популяциях подчеркивается данными о частоте полиморфного варианта Asp299Gly среди контрольных групп (людей, не имеющих ВЗК). Например, между датскими и немецкими контрольными группами (без ВЗК) были найдены значительные отличия [29]. Результаты исследований, посвященных роли однонуклеотидных полиморфизмов в гене TLR 4 у пациентов с ВЗК, противоречивы, но была определена ассоциация полиморфного варианта D299G в гене TLR 4 – с БК и НЯК, а также – по отдельности с БК или с НЯК [14].

В настоящее время исследования, проведенные в разных странах, не позволяют окончательно выявить корреляцию между полиморфными вариантами генов NOD2/ CARD15, DLG5, Toll-подобного рецептора 4 и нозологическими формами воспалительных заболеваний кишечника, их течением, прогнозом и лечением. Проведение

новых исследований дополняет и расширяет знания о вкладе генетического фактора в патогенез болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Создание современных подходов к диагностике, разработка новых препаратов требуют проведения дальнейших исследований для улучшения результатов лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Ген болезни Крона: имеет ли он значение для современной клинической практики? / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Том XIV, № 4. – С. 4–7.
2. Abreu M.T. TLR Signaling in the Gut in health and disease / M.T. Abreu, F. Masauki, A. Moshe // *The Journal of Immunology*. – 2005. – 174:4453 – 4460.
3. Bianchi V. Association of NOD2/CARD15 mutations on Crohn's disease phenotype in an Italian population / V. Bianchi, G. Maconi, S. Ardizzone // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2007. Mar; 19(3): 217-23.
4. Biank V. DLG5 R30Q variant is a female-specific factor in pediatric onset Crohns disease / V. Biank, F. Friedrichs, U. Babusukumar // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Feb; 102(2): 391-8.
5. Bourma G, Strober W. The immunological and genetic basis of IBD / G. Bourma, W. Strober // *Nature Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 521–533.
6. Browning BL. Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 patients with Crohns disease and 4973 controls from Caucasian cohorts / B.L. Browning, V. Annesse, M.L. Barclay // *J Med Genet*. – 2008. – Jan; 45(1): 36-42.
7. Buning C. DLG5 variants in inflammatory bowel disease / C. Buning, L. Geerdts, T. Fiedler // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Apr; 101(4): 786-92.
8. Burning C. Nod2 gene polymorphism in patients with inflammatory bowel disease: is Hungary different? / C. Burning, T. Molnar, Ferenc Nagy // *World J Gastroenterol*. – 2005. – 11 № 3. – P. 407-411.
9. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2 / E. Cario // *Gut*. – 2005; 54: P.1182-1193.
10. Cukovic-Cavka S. NOD2/CARD15 mutations in Croatian patients with Crohn's disease: prevalence and genotype-phenotype relationship / S. Cukovic-Cavka, S. Vermeire, I. Hrstic // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Aug; 18(8): 895-9.
11. McGovern D.P.B. Association between a complex insertion| deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease» / D.P.B. McGovern, P. Hysi, T. Ahmad // *Human Molecular Genetics*. – 2005. – Vol.14, №10. – P. 1245 –1250.
12. Figueroa C. NOD2, CARD 15 and Toll-like receptor gene polymorphism in Chilean patients with inflammatory bowel disease / C. Figueroa, A. Peralta, L. Herrera // *Eur Cytokine Netw*. – 2006. – Jun; 17(2):125.
13. Hamre J. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohns disease in German and British populations / J. Hamre, A. Cuthbert, P.J. Croucher // *Lancet*. – 2001; 357: 1925-1928.
14. Heimesaat M.M., A.Fischer, H-K Jahn. Exacerbation of murine ileitis by Toll-like receptor 4 mediated sensing of lipopolysaccharide from commensal *Escherichia coli* / M.M. Heimesaat, A. Fischer, H-K Jahn. // *Gut*. – 2007; 56: 941-948.
15. Heresbach D. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis / D. Heresbach, V. Gicquel-Douabin, B. Birebent // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2004. – Jan; 16(1): 55-62.
16. Hugot J.P. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohns disease / J.P. Hugot, M. Chamaillard, H. Zouili // *Nature*. – 2001; 411: 599-603.
17. Lakastos P.L., S. Fisher, K. Claes. DLG5 R30Q is not associated with IBD in Hungarian IBD patients but predicts clinical response to steroids in Crohns disease / P.L. Lakastos, S. Fisher, K. Claes // *Inflamm bowel disease*. – 2006. – May; 12(5): 362-8.
18. Lala S. Crohns disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells / S. Lala, Y. Ogura, C. Osborne // *Gastroenterology*. – 2003; 125: 47-57.
19. Lesage S. NOD2/CARD15 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease / S. Lesage, H. Zouali, JF. Colombel // *Am J Hum Genet*. – 2002. – Apr; 70(4): 845-57.
20. Leung E. Polymorphisms of CARD15 and CD14 genes in New Zealand Crohns disease patients / E. Leung, J. Hong, A. Fraser // *Immunol. and Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 83 №5, – P. 498–503.
21. Noble CL. DLG5 variants do not influence to inflammatory bowel disease in the Scottish population / CL Noble, ER Nimmo, H. Drummond // *Gut*. – 2005. – Oct; 54(10): 1416-20
22. Ogura Y. Frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohns disease / Y. Ogura, DK. Bonen, N.A. Inohara // *Nature*. – 2001; 411: 603-606.
23. Peltekova V.D. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohns disease / V.D. Peltekova, R.F. Wintle, L.A. Rubin // *Nat Genet*. – 2004; 36: 471-475.
24. Pierik M. Toll-like receptor –1, –2, –6 polymorphisms influence Disease extension in Inflammatory bowel disease. *Inflamm* / M. Pierik, S. Joossens, K. van Steen, *Bowel Dis*. – 2006. – 12:1-8.
25. Stoll M. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease / M. Stoll, B. Corneliussen, CM. Costello // *Nat Genet*. – 2004; 36:476-480.
26. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohns disease / T. Ahmad [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122, P. 854 – 866.
27. The pattern of evolution and worldwide distribution of CARD15 variants as evidence for local selection pressure in the historic European populations / M. Nemeth [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126 (suppl.2) : A351.
28. Tomer G. NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohn's disease / G. Tomer, C. Ceballos // *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul; 99(7): autor reply 1402.
29. Toll-like receptor (TLR)4 polymorphism Asp299Gly is not associated with disease course in Dutch sarcoidosis patients / M. Veltkamp [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2006, Aug. – Vol. 145(2): 215–8.
30. Weersma RK. Molecular prediction of disease risk and severity in large Dutch Crohn's disease cohort / RK Weersma, PC Stokkers, van AA. Bodegraven // *Gut*. – 2008. – Sep.-p. 29.