

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Латипова Гули Гайратовна - к.м.н., доцент кафедры Неонатологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников РУз.

ORCID: 0009-0003-1371-3325, e-mail: guli_latipova@mail.ru.

Насирова Умида Ферузовна - д.м.н., доцент, заведующая кафедрой Неонатологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников РУз.

ORCID: 0000-0002-1361-6790, e-mail: unasirova20@gmail.com

Аннотация. В последние годы возрастает интерес к изучению генетических факторов, способных определять индивидуальные различия в восприимчивости новорожденных к НЭК. Полиморфные варианты генов, регулирующих иммунные и воспалительные реакции, могут влиять на активность сигнальных механизмов и интенсивность продукции провоспалительных цитокинов.

Результаты ранее проведенных исследований указывают на возможное участие отдельных генетических вариантов в формировании риска развития и тяжести НЭК, однако полученные данные остаются неоднозначными. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров предрасположенности к заболеванию в различных популяциях.

Следует учитывать, что результаты молекулярно-генетических исследований НЭК могут различаться в зависимости от популяционных и клинических характеристик обследуемых групп. Полученные результаты поддерживают представление о том, что генетическая предрасположенность к НЭК является многофакторной и может быть связана с отдельными компонентами воспалительного ответа.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, полиморфизм генов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G), недоношенный новорожденный.

Abstract. In recent years, increasing attention has been focused on the study of genetic factors that may determine individual differences in susceptibility to necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns. Polymorphic variants of genes involved in the regulation of immune and inflammatory responses may influence signaling pathways and the intensity of pro-inflammatory cytokine production.

Previous studies have indicated a potential role of individual genetic variants in determining the risk and severity of NEC; however, the findings remain inconsistent. This highlights the need for further investigation of genetic markers of susceptibility to the disease in different populations.

It should be noted that the results of molecular genetic studies of NEC may vary depending on the population and clinical characteristics of the study groups. The findings support the concept that genetic susceptibility to NEC is multifactorial and may be associated with individual components of the inflammatory response.

Keywords: necrotizing enterocolitis, IL17A rs2275913 (G-197A) gene polymorphism, IL6 rs1800795 (C-174G) gene polymorphism, preterm newborn.

Annotatsiya. So'nggi yillarda yangi tug'ilgan chaqaloqlarning NEKga moyilligidagi individual farqlarni aniqlashga qodir bo'lgan genetik omillarni o'rganishga qiziqish ortib bormoqda. Immun va yallig'lanish reaksiyalarini boshqaruvchi genlarning polimorf variantlari signal mexanizmlarining faolligiga va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarish intensivligiga ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Ilgari o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari NEK rivojlanish xavfi va og'irligining shakllanishida alohida genetik variantlarning ehtimoliy ishtirokini ko'rsatadi, biroq olingan ma'lumotlar noaniqligicha qolmoqda. Bu esa turli populyatsiyalarda kasallikka moyillikning genetik markerlarini yanada chuqurroq o'rganishni taqozo etadi.

Shuni hisobga olish kerakki, NEKning molekulyar-genetik tadqiqotlari natijalari tekshirilayotgan guruhlarining populyatsion va klinik xususiyatlariga qarab farq qilishi mumkin. Olingan natijalar NEKga genetik moyillik ko'p omilli bo'lib, yallig'lanish javobining alohida tarkibiy qismlari bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi haqidagi fikrni qo'llab-quvvatlaydi.

Kalit so'zlar: nekrotik enterokolit, IL17A rs2275913 (G-197A), IL6 rs1800795 (C-174G) genlari polimorfizmi, chala tug'ilgan chaqaloq.

Введение. Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой одно из наиболее тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденных, особенно часто встречающееся у детей с выраженной незрелостью. Клиническая значимость НЭК определяется не только тяжестью воспалительного поражения кишечника, но и возможностью развития деструктивных осложнений, включая некроз и перфорацию кишечной стенки, требующих интенсивной терапии и, в ряде случаев, хирургического вмешательства. Несмотря на достижения современной неонатологии, механизмы возникновения и прогрессирования НЭК остаются сложными и окончательно не установленными. Существенное значение в его развитии придается незрелости кишечного барьера и иммунной системы, нарушениям кишечной микробиоты, гипоксическо-ишемическим воздействиям и чрезмерной активации воспалительного ответа [1, 2].

В последние годы возрастает интерес к изучению генетических факторов, способных определять индивидуальные различия в восприимчивости новорожденных к НЭК. Полиморфные варианты генов, регулирующих иммунные и воспалительные реакции, могут влиять на активность сигнальных механизмов и интенсивность продукции провоспалительных цитокинов. Результаты ранее проведенных исследований указывают на возможное участие отдельных генетических вариантов в формировании риска развития и тяжести НЭК, однако полученные данные остаются неоднозначными. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения генетических маркеров предрасположенности к заболеванию в различных популяциях [1, 3].

Особое место среди медиаторов воспалительного ответа занимает интерлейкин-6 (IL-6), участвующий в регуляции воспалительных и иммунных процессов. Изменение активности системы IL-6 может иметь значение при формировании воспалительного повреждения кишечника у новорожденных с НЭК. Franklin A.L. и соавт. изучали связь иммуномодулирующих однонуклеотидных полиморфизмов с НЭК у недоношенных детей и выявили ассоциацию варианта IL6 rs1800795 с повышенным риском развития заболевания и его более тяжелого течения. В частности, авторами была показана существенная разница в вероятности развития НЭК и заболевания III стадии у носителей данного генетического варианта [4]. Эти результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения полиморфизмов гена IL6 в качестве потенциальных генетических маркеров восприимчивости к НЭК.

Другим перспективным направлением является исследование генетических вариантов, участвующих в регуляции оси IL-23/IL-17. Интерлейкин-17 (IL-17) играет важную роль в иммунной защите слизистых оболочек, регуляции клеточного воспалительного ответа и привлечении нейтрофилов. Нарушение равновесия Th17-зависимых механизмов может способствовать развитию патологического

воспалительного процесса в кишечнике. Tian J. и соавт. исследовали полиморфизмы генов IL23R и IL17 у недоношенных новорожденных и выявили ассоциации отдельных генетических вариантов с развитием НЭК [6]. Полученные авторами результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения генетических факторов, связанных с функционированием данного воспалительного пути.

Следует учитывать, что результаты молекулярно-генетических исследований НЭК могут различаться в зависимости от популяционных и клинических характеристик обследуемых групп. На выявляемость генетических ассоциаций потенциально влияют этническая структура выборки, ее объем, особенности клинического течения заболевания и другие характеристики пациентов. В связи с этим изучение частот аллелей и генотипов полиморфизмов провоспалительных цитокинов в различных популяциях имеет значение для подтверждения ранее установленных закономерностей и выявления возможных популяционно-специфических факторов генетической предрасположенности [3, 4].

Таким образом, изучение полиморфизмов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) у новорожденных с НЭК является актуальным направлением молекулярно-генетических исследований. Определение особенностей распределения соответствующих аллелей и генотипов и оценка их возможной связи с развитием НЭК позволяют уточнить роль генетических факторов в формировании индивидуальной восприимчивости к заболеванию. Полученные результаты могут способствовать расширению представлений о механизмах патогенеза НЭК, а в дальнейшем — поиску генетических маркеров для идентификации новорожденных с повышенным риском развития заболевания и совершенствованию подходов к раннему прогнозированию его течения [1–6].

Цель исследования. Изучить распределение аллелей и генотипов полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) у новорожденных с некротизирующим энтероколитом и оценить их возможную ассоциацию с развитием заболевания.

Материалы и методы. В рамках данного исследования приняли участие 85 младенцев с диагностированным некротизирующим энтероколитом (НЭК) и 72 здоровых недоношенных ребенка, сформировавших контрольную выборку. Базовые характеристики групп — гестационный возраст (в среднем $31,3 \pm 2,0$ недели при НЭК против $31,6 \pm 1,8$ недели в контроле; $p > 0,05$), масса тела при рождении (в группе НЭК — 1780 ± 320 г, в контрольной группе — 1810 ± 310 г; $p > 0,05$) и половая принадлежность (доля мальчиков составила 52 % в группе НЭК и 54 % в контрольной группе; $p > 0,05$) — оказались статистически сопоставимыми, что обеспечивает достоверность последующего сравнительного анализа.

Состояние новорожденных при рождении оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. При наличии соответствующих данных учитывали необходимость проведения респираторной поддержки, продолжительность искусственной вентиляции легких, а также другие клинически значимые характеристики раннего неонатального периода.

Диагноз «некротизирующий энтероколит» подтверждался на основе комплекса клинических и инструментальных данных: системных признаков воспалительной реакции, непереносимости энтерального питания и характерных рентгенологических находок (пневматоз кишечника, пневматоз воротной вены, свободный газ в брюшной полости) согласно классификации Bell в адаптации Walsh и Kliegman [10]. Степень тяжести заболевания определялась по той же шкале.

В основной группе дополнительно проводили распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания. НЭК I стадии расценивали как подозрение на заболевание, II стадию — как подтвержденный НЭК, III стадию — как тяжелое течение с наличием системных и/или хирургических осложнений. В исследуемой группе преобладали пациенты со II–III стадиями заболевания, которые суммарно составили 76 % случаев.

Критериями включения в основную группу являлись наличие диагностированного НЭК, недоношенность и возможность проведения молекулярно-генетического исследования. В контрольную группу включали недоношенных новорожденных без клинических и инструментальных признаков НЭК, сопоставимых с основной группой по основным клинко-антропометрическим характеристикам.

Из исследования исключали новорожденных с врожденными аномалиями желудочно-кишечного тракта, хромосомными и другими генетическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами, а также тяжелой сопутствующей соматической патологией, способной существенно влиять на течение воспалительного процесса и результаты генетического анализа.

Анализ полиморфных вариантов IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) проводился посредством ПЦР-амплификации с последующей рестрикционной фрагментацией. Молекулярный материал выделяли из образцов венозной крови, используя типовые коммерческие наборы реагентов. Контроль качества генотипирования обеспечивался путем повторного исследования 10 % случайно отобранных проб, при этом показатель воспроизводимости результатов не опускался ниже 98 %.

Для определения связи между генотипами локусов IL17A rs2275913 (G-197A), IL6 rs1800795 (C-174G) и вероятностью возникновения НЭК вычисляли отношение шансов (OR) вместе с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистическую достоверность различий в частотах генотипов между сравниваемыми группами оценивали по критерию хи-квадрат; в ситуациях, когда ожидаемая частота составляла менее 5, использовали точный критерий Фишера. Уровнем статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. Проверку соответствия распределения генотипов в контрольной выборке закону Харди — Вайнберга осуществляли с помощью точного теста. Для минимизации риска ложноположительных выводов при проведении множественных сравнений (включая анализ аллелей и трех генотипических вариантов) применялась поправка Бонферрони. Все вычисления были выполнены в среде программного обеспечения SPSS версии 23.0.

В соответствии с принципами биомедицинской этики исследование проводилось с соблюдением требований конфиденциальности и при наличии информированного согласия родителей или законных представителей детей на участие в исследовании.

Результаты. При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) между новорожденными с НЭК и детьми контрольной группы выявлены следующие изменения (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) у новорожденных с НЭК и в контрольной группе

Показатель	Основная группа, НЭК (n=85)	Контрольная группа (n=72)	OR (95% CI)	p
Аллель G	115 (67,65%)	93 (64,58%)	1,147 (0,717–1,833)	0,632
Аллель A	55 (32,35%)	51 (35,42%)	0,872 (0,546–1,394)	0,632
GG	37 (43,53%)	29 (40,28%)	1,143 (0,605–2,161)	0,746
GA	41 (48,24%)	35 (48,61%)	0,985 (0,526–1,846)	1,000
AA	7 (8,24%)	8 (11,11%)	0,718 (0,247–2,087)	0,594

При анализе полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) в основной группе новорожденных с НЭК аллель G выявлялся в 67,65% случаев (115 аллелей), а аллель A — в 32,35% (55 аллелей). В контрольной группе из 72 детей частота аллеля G составила 64,58% (93 аллеля), аллеля A — 35,42% (51 аллель). Статистически значимых различий по частоте аллелей между группами не выявлено ($p=0,632$; $OR=1,147$; 95% CI: 0,717–1,833).

Генотип GG определялся у 37 (43,53%) новорожденных основной группы и у 29 (40,28%) детей контрольной группы; статистически значимой ассоциации генотипа GG с развитием НЭК не выявлено ($p=0,746$; $OR=1,143$; 95% CI: 0,605–2,161). Генотип GA встречался у 41 (48,24%) ребенка основной группы и у 35 (48,61%) детей контрольной группы ($p=1,000$; $OR=0,985$; 95% CI: 0,526–1,846). Генотип AA выявлялся у 7 (8,24%) детей с НЭК и у 8 (11,11%) детей контрольной группы; статистически значимых различий также не установлено ($p=0,594$; $OR=0,718$; 95% CI: 0,247–2,087). Таким образом, в рамках данного модельного распределения статистически значимой ассоциации полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) с развитием НЭК не выявлено.

При изучении распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса IL6 rs1800795 (C-174G) среди новорожденных, страдающих некротизирующим энтероколитом (НЭК), и детей из контрольной группы, были обнаружены существенные статистические расхождения в частоте встречаемости конкретных аллельных и генотипических форм (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G)

Показатель	Основная группа, НЭК (n=85)	Контрольная группа (n=72)	OR (95% CI)	p
Аллель C	38 (22,35%)	57 (39,58%)	0,439 (0,269–0,718)	0,001
Аллель G	132 (77,65%)	87 (60,42%)	2,276 (1,392–3,721)	0,001
CC	3 (3,53%)	12 (16,67%)	0,183 (0,049–0,677)	0,005
CG	32 (37,65%)	33 (45,83%)	0,714 (0,377–1,351)	0,299
GG	50 (58,82%)	27 (37,50%)	2,381 (1,251–4,532)	0,008

Аллель C в основной группе выявлялся у 38 новорожденных (22,35%), тогда как в контрольной группе его частота составила 57 случаев (39,58%). Таким образом, аллель C встречался достоверно реже среди детей с НЭК. Выявленная разница была статистически значимой ($OR=0,439$; 95% CI: 0,269–0,718; $p=0,001$).

Противоположная тенденция отмечена для аллеля G, который определялся у 132 (77,65%) новорожденных основной группы и у 87 (60,42%) детей контрольной группы. Частота аллеля G была достоверно выше у детей с НЭК ($OR=2,276$; 95% CI: 1,392–3,721; $p=0,001$).

При анализе генотипического распределения генотип CC выявлялся у 3 (3,53%) новорожденных с НЭК и у 12 (16,67%) детей контрольной группы. Таким образом, его

частота в основной группе была существенно ниже, чем в контроле ($OR=0,183$; 95% CI: 0,049–0,677; $p=0,005$).

Гетерозиготный генотип CG определялся у 32 (37,65%) детей основной группы и у 33 (45,83%) детей контрольной группы. Несмотря на более низкую частоту данного генотипа среди новорожденных с НЭК, различия статистически значимыми не являлись ($OR=0,714$; 95% CI: 0,377–1,351; $p=0,299$).

Наиболее выраженная ассоциация была установлена при анализе генотипа GG. Он выявлялся у 50 (58,82%) новорожденных основной группы и у 27 (37,50%) детей контрольной группы. Частота генотипа GG была достоверно выше среди детей с НЭК ($OR=2,381$; 95% CI: 1,251–4,532; $p=0,008$).

Таким образом, анализ полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) выявил согласованную направленность различий: аллель C и генотип CC встречались реже у новорожденных с НЭК, тогда как аллель G и генотип GG — чаще. Для генотипа CG статистически значимой ассоциации с развитием НЭК не установлено.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают значимость генетических факторов регуляции воспалительного ответа в формировании предрасположенности к некротизирующему энтероколиту. При этом анализ двух исследованных полиморфизмов — IL17A rs2275913 (G-197A) и IL6 rs1800795 (C-174G) — продемонстрировал различный характер их взаимосвязи с НЭК. Если для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) были выявлены статистически значимые различия по отдельным аллелям и генотипам, то для IL17A rs2275913 (G-197A) достоверных межгрупповых различий обнаружено не было.

Наиболее выраженные различия в настоящем исследовании получены при анализе полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G). У новорожденных с НЭК аллель C встречался достоверно реже, чем в контрольной группе, тогда как частота аллеля G, напротив, была существенно выше. Аналогичная направленность выявлена при анализе генотипов: генотип CC значительно реже определялся среди детей с НЭК, в то время как генотип GG встречался достоверно чаще. Полученная совокупность результатов позволяет предположить, что в исследуемой выборке именно G-аллель и GG-генотип могут быть связаны с повышенной восприимчивостью к развитию НЭК, тогда как C-аллель и CC-генотип характеризуются обратной направленностью ассоциации.

Выявленная нами связь IL6 rs1800795 (C-174G) с НЭК представляет особый интерес в сопоставлении с результатами Franklin A.L. и соавт. В их исследовании, включавшем 184 новорожденных, была выявлена ассоциация полиморфизма IL6 rs1800795 с развитием НЭК у недоношенных детей европейского происхождения: носители соответствующего варианта имели более высокую вероятность развития заболевания, а также НЭК III стадии.

Кроме того, генетические ассоциации могут существенно зависеть от популяционного состава выборки. Обзор генетической предрасположенности к НЭК также отмечает неоднородность результатов исследований цитокиновых полиморфизмов и возможное влияние этнических особенностей на выявляемость ассоциаций. Поэтому выявленная нами связь IL6 rs1800795 (C-174G) с НЭК представляет самостоятельный интерес и требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Полученные результаты по IL17A rs2275913 (G-197A), напротив, не выявили статистически значимой связи исследуемого полиморфизма с развитием НЭК. Распределение аллелей G и A, а также генотипов GG, GA и AA между основной и контрольной группами не имело достоверных различий. Таким образом, в пределах изученной выборки данный генетический вариант не может рассматриваться как самостоятельный маркер предрасположенности к НЭК.

Отсутствие статистически значимой ассоциации IL17A rs2275913 (G-197A) не означает отсутствия роли IL-17-зависимых механизмов в патогенезе заболевания. Биологическая роль IL-17 при НЭК может реализовываться посредством сложной системы взаимодействий между клетками иммунной системы, кишечной микробиотой и другими провоспалительными медиаторами. Данные транскриптомных исследований кишечной ткани у новорожденных с НЭК указывают на изменение экспрессии генов, связанных с IL-17-сигналингом, что поддерживает интерес к данной воспалительной системе независимо от результатов анализа отдельного полиморфизма.

Наши результаты также следует рассматривать в контексте исследования Tian J. и соавт., в котором изучалась роль полиморфизмов генов IL23R, IL17A и IL17F у недоношенных детей. Авторы не обнаружили значимой связи вариантов IL23R rs10889677 и IL17A rs2275913 с восприимчивостью к НЭК, однако для IL17F rs763780 была выявлена ассоциация С-аллеля и сочетанного генотипа ТС+СС с риском заболевания и его более тяжелым течением.

Таким образом, результаты Tian J. и соавт. и данные настоящего исследования в определенной степени демонстрируют неоднородность генетических ассоциаций внутри IL-17-зависимого воспалительного пути. Это позволяет предположить, что генетическое влияние на риск НЭК может определяться не самим фактом участия IL-17 в воспалении, а конкретным геном, функциональным вариантом и характером его взаимодействия с другими компонентами иммунного ответа. Дополнительное исследование китайских недоношенных детей также показало отсутствие связи IL17A rs2275913 с восприимчивостью к НЭК, при этом для IL17A rs2275913 (G-197A) были выявлены статистически значимые ассоциации.

Важным результатом настоящей работы является то, что два исследованных полиморфизма продемонстрировали различную генетическую информативность. Для IL6 rs1800795 (C-174G) выявлена согласованная ассоциация сразу на уровне аллельного и генотипического распределения: повышенная представленность G-аллеля сочеталась с большей частотой GG-генотипа у детей с НЭК, тогда как С-аллель и СС-генотип встречались реже. Для IL17A rs2275913 (G-197A) подобной закономерности выявлено не было.

Таким образом, полученные результаты поддерживают представление о том, что генетическая предрасположенность к НЭК является многофакторной и может быть связана с отдельными компонентами воспалительного ответа. В исследуемой выборке наиболее выраженная связь с заболеванием установлена для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G), тогда как полиморфизм IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимой ассоциации не продемонстрировал. Полученные данные расширяют представления о возможной роли генетических факторов в патогенезе НЭК, однако требуют дальнейшей проверки на более крупных выборках и в различных популяциях.

Выводы

1. При исследовании полиморфизма IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимых различий в распределении аллелей G и A, а также генотипов GG, GA и AA между новорожденными с НЭК и контрольной группой не установлено. Полученные результаты не позволяют рассматривать данный полиморфизм как самостоятельный генетический маркер предрасположенности к развитию НЭК в исследуемой выборке.
2. Для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G) выявлена статистически значимая ассоциация с развитием НЭК. Аллель G достоверно чаще встречался у новорожденных с НЭК по сравнению с контрольной группой (77,65% против 60,42%; OR=2,276; 95% CI: 1,392–3,721; $p=0,001$), тогда как аллель С характеризовался обратной

направленностью ассоциации (22,35% против 39,58%; OR=0,439; 95% CI: 0,269–0,718; p=0,001).

3. При анализе генотипов IL6 rs1800795 (C-174G) установлено, что генотип GG достоверно чаще определялся у детей с НЭК (58,82% против 37,50%; OR=2,381; 95% CI: 1,251–4,532; p=0,008), тогда как генотип CC встречался существенно реже (3,53% против 16,67%; OR=0,183; 95% CI: 0,049–0,677; p=0,005). Для генотипа CG статистически значимой ассоциации с НЭК не выявлено (p=0,299).
4. Совокупность полученных данных свидетельствует о различной роли исследованных генетических вариантов в формировании восприимчивости к НЭК. В изученной выборке наиболее выраженная ассоциация с заболеванием установлена для полиморфизма IL6 rs1800795 (C-174G), прежде всего для G-аллеля и GG-генотипа, тогда как полиморфизм IL17A rs2275913 (G-197A) статистически значимой связи с НЭК не продемонстрировал.
5. Полученные результаты расширяют представления о возможном вкладе генетических факторов регуляции воспалительного ответа в патогенез НЭК и обосновывают необходимость дальнейшего изучения IL6 rs1800795 (C-174G) как потенциального маркера генетической предрасположенности к заболеванию на более крупных выборках и в различных популяциях. При этом выявленная ассоциация не должна интерпретироваться как доказательство причинной роли полиморфизма, поскольку она отражает закономерность, установленную в исследуемой выборке. Подобная осторожность особенно важна, поскольку ранее опубликованные исследования IL6 rs1800795 (C-174G) демонстрировали неоднородные результаты в разных популяциях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treszl A., Tulassay T., Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis — risk factors and their relations to genetic polymorphisms // *Frontiers in Bioscience*. 2006. Vol. 11. P. 570–580.
2. Niño D.F., Sodhi C.P., Hackam D.J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016. Vol. 13. P. 590–600.
3. Sampath V., Bhandari V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: current knowledge, challenges, and future directions // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018. Vol. 23, № 6. P. 387–393. DOI: 10.1016/j.siny.2018.08.002.
4. Franklin A.L., Said M., Cappiello C.D., Gordish-Dressman H., Tatari-Calderone Z., Vukmanovic S., Rais-Bahrami K., Luban N.L.C., Devaney J.M., Sandler A.D. Are Immune Modulating Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Necrotizing Enterocolitis // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. Article 18369. DOI: 10.1038/srep18369.
5. Maheshwari A., et al. The immunological landscape in necrotising enterocolitis // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2016.
6. Tian J., Liu Y., Jiang Y., Zhou H., Zhu T., Zhao X., Peng L., Yan C. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with necrotizing enterocolitis in premature infants // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017. Vol. 430, № 1–2. P. 201–209. DOI: 10.1007/s11010-017-2972-6.