



Генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника: современные представления

Е.А. Костюкова, Е.С. Скворцова, В.А. Мефаева, И.В. Похилько, Е.Р. Уртаева, В.Е. Ярошенко✉, Ю.Ю. Худолей, П.Е. Зубковская

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
✉vladimir.e.yar@gmail.com

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о генетических аспектах воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – группы хронических патологий, включающей язвенный колит и болезнь Крона. Подчеркнута мультифакторная природа ВЗК, в которой генетическая предрасположенность играет ключевую роль наряду с иммунными нарушениями, дисбиозом кишечной микробиоты и внешними факторами. Освещены основные достижения генетических исследований: идентифицировано более 200 локусов, ассоциированных с риском развития ВЗК, включая значимые гены *NOD2/CARD15*, *IL23R*, а также локусы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Особое внимание уделяется исследованию роли гена *NOD2* и разработке потенциальных терапевтических стратегий, основанных на его анализе. Таким образом, современные генетические исследования существенно расширили понимание патогенеза ВЗК, позволив выявить ключевые генные локусы, определяющие наследственную предрасположенность, прояснить молекулярные механизмы дисрегуляции иммунного ответа и нарушения кишечного барьера, а также обозначить потенциальные мишени для таргетной терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, *NOD2*, болезнь Крона, язвенный колит, интерлейкин-23, главный комплекс гистосовместимости (HLA).

Для цитирования: Костюкова Е.А., Скворцова Е.С., Мефаева В.А., Похилько И.В., Уртаева Е.Р., Ярошенко В.Е., Худолей Ю.Ю., Зубковская П.Е. Генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника: современные представления. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (4): 17–20. DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00812

Genetic aspects of inflammatory bowel diseases: current views

Elena N. Kostyukova, Elizaveta S. Skvortsova, Vetana A. Mefaeva, Irina V. Pohilko, Elizaveta R. Urtaeva, Vladimir E. Yaroshenko✉, Yuri Yu. Khudoley, Polina E. Zubkovskaya

Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
✉vladimir.e.yar@gmail.com

Abstract

The article examines modern ideas about the genetic aspects of inflammatory bowel disease (IBD), a group of chronic pathologies including ulcerative colitis and Crohn's disease. The multifactorial nature of IBD is emphasized, in which genetic predisposition plays a key role along with immune disorders, dysbiosis of the intestinal microbiota and external factors. The main achievements of genetic research are highlighted: more than 200 loci associated with the risk of IBD have been identified, including significant *NOD2/CARD15*, *IL23R* genes, as well as loci of the major histocompatibility complex (HLA). Special attention is also paid to the investigation of the role of the *NOD2* gene and the development of potential therapeutic strategies based on its analysis. Thus, modern genetic research has significantly expanded the understanding of the pathogenesis of IBD, making it possible to identify key gene loci that determine hereditary predisposition, clarify the molecular mechanisms of dysregulation of the immune response and intestinal barrier disorders, and identify potential targets for targeted therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, *NOD2*, Crohn's disease, ulcerative colitis, IL23, major histocompatibility complex (HLA).

For citation: Kostyukova E.N., Skvortsova E.S., Mefaeva V.A., Pohilko I.V., Urtaeva E.R., Yaroshenko V.E., Khudoley Yu.Yu., Zubkovskaya P.E. Genetic aspects of inflammatory bowel diseases: current views. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (2): 17–20 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00812

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа хронических рецидивирующих патологий желудочно-кишечного тракта, включающая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Эти заболевания характеризуются персистирующим воспалением слизистой оболочки кишечника, приводящим к инвалидизации пациентов, снижению качества жизни и существенным экономическим затратам системы здравоохранения. Несмотря на огромный прогресс в понимании ВЗК, их точный патогенез остается недостаточно изученным.

В последние десятилетия благодаря обширным исследованиям в области гастроэнтерологии было установлено, что в патогенезе ЯК и БК играют ключевую

роль как врожденные, так и приобретенные дефекты иммунной системы, нарушения кишечной микрофлоры, а также экологические факторы, действующие на фоне генетической предрасположенности [1]. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития ВЗК, вопрос о точной роли генетических факторов остается открытым и продолжает быть предметом исследований. За последние два десятилетия полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) позволили идентифицировать более 200 генетических локусов, ассоциированных с повышенным риском развития ВЗК [2]. Впервые связь ВЗК с генетической предрасположенностью была установлена в 1963 г., что стало важ-

ным шагом в понимании этиологии БК [3]. Дальнейшие исследования значительно расширили знания о генетических аспектах БК, выявив, что у 10–20% пациентов в семейном анамнезе присутствуют близкие родственники, страдающие аналогичным заболеванием [4]. Сравнительное исследование монозиготных близнецов выявило более высокую степень совпадения случаев БК – 50% против 15% при ЯК [5].

Одним из наиболее значимых открытий в этой области стало установление связи между развитием БК и вариациями гена *NOD2* (*CARD15*) в 2001 г. [6]. Ген *NOD2* кодирует белок, участвующий в распознавании бактериальных пептидогликанов и активации врожденного иммунного ответа. Мутации в этом гене были достоверно ассоциированы с развитием терминального илеита, одной из форм БК [7]. По данным крупнейшего метаанализа, проведенного В.Е. Sands и соавт. в 2010 г., около 20–30% пациентов с БК имеют мутации в гене *CARD15/NOD2*, что подтверждает генетическую теорию патогенеза заболевания [8, 9]. Геномные исследования, посвященные патогенезу ВЗК, выявили определенное количество генетических локусов, ассоциированных с этими заболеваниями. В частности, при БК идентифицирован 71 локус, а при ЯК – 47. Примечательно, что 28 из этих локусов демонстрируют признаки общей генетической предрасположенности к обоим заболеваниям [10]. Ряд выявленных генетических факторов, такие как *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *LRRK2*, *PTPN2*, *IL23R*, *IL10*, *IL10RA*, *IL10RB*, *CDH1*, *HNF4a* и др., были детально изучены и признаны ключевыми в патогенезе ВЗК. Особое место среди этих генов занимает *CARD15/NOD2*, который играет центральную роль в развитии БК. Данный ген характеризуется наличием более 60 полиморфизмов, что подчеркивает его значимость в молекулярных механизмах заболевания.

Генетические факторы, связанные с ВЗК, и их влияние на иммунную систему *NOD2*

Ген *NOD2*, расположенный на хромосомном участке 16p21.3, кодирует внутриклеточный рецептор *NOD2*. Этот рецептор распознает специфические компоненты бактериальной клеточной стенки, такие как L-Ala и D-Glx. В результате его активации происходит синтез провоспалительных цитокинов через активацию ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB). Этот рецептор экспрессируется в разных клетках: эпителиоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, а также в клетках Панета подвздошной кишки. Клетки Панета играют ключевую роль во врожденном иммунитете, обеспечивая барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Тремя наиболее распространенными мутациями в гене *NOD2*, ассоциированными с ВЗК, являются Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007fsinsC [11]. Данные генетические вариации играют ключевую роль в молекулярных механизмах распознавания и восприятия микробиоты, что имеет фундаментальное значение для патогенеза ВЗК.

Клинические данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы *NOD2* влияют на характеристики БК, включая более раннее начало заболевания и его тяжелое течение. Носительство одного из патогенных аллелей *NOD2* увеличивает риск развития БК в 2–4 раза, тогда как гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации ассоциированы с 15–40-кратным повышением вероятности заболевания [12]. Однако важно отметить, что мутированные аллели *NOD2* выявляются лишь у 0,5–2% здоровых лиц, а около 60% пациентов с БК не имеют мутаций в данном гене. Это указывает на существование комплексного взаимодействия между *NOD2* и другими генетическими и экологическими факторами в патогенезе БК.

J.H. Niess и соавт. изучили влияние носительства гена *NOD2* на ответ на терапию при БК на когорте из 185 пациентов с длительностью заболевания не менее 10 лет. Частота носительства вариантов *NOD2* составила 30,2% (67 пациентов). Выявлено, что у носителей *NOD2* системная стероидная терапия применялась чаще (8,9% против 1,2% у пациентов без носительства гена; $p=0,0086$), при этом они чаще проявляли рефрактерность к стероидам (14,9% против 3,5%; $p=0,001$), но лучше отвечали на иммунодепрессанты. Напротив, пациенты без носительства *NOD2* чаще были рефрактерны к иммунодепрессантам (12,8% против 0,5% у носителей; $p=0,03$) и демонстрировали более высокий ответ на стероиды, а также более высокую частоту ремиссии при лечении антагонистами фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в течение года (84% против 33% у носителей; $p=0,07$). Таким образом, генотип *NOD2* может служить предиктором ответа на стероиды и иммунодепрессанты, позволяя персонализировать терапию (например, раннее назначение иммунодепрессантов носителям *NOD2*), повысить ее эффективность и безопасность, а также сократить время до достижения ремиссии [13].

ИЛ-23

Многочисленные исследования подтверждают, что цитокины играют ключевую роль в патогенезе ВЗК. В частности, интерлейкин-23 (ИЛ-23) является ключевым медиатором, участвующим в развитии БК. Повышенные уровни ИЛ-23 были обнаружены в слизистой оболочке кишечника пациентов с БК, что указывает на его патогенетическую значимость [14]. ИЛ-23 преимущественно экспрессируется кишечными макрофагами CD14⁺, которые активно участвуют в поддержании воспалительного процесса, инфильтрируя пораженные ткани кишечника. В работе Т.А. Gheita и соавт. продемонстрирована связь между повышенными уровнями ИЛ-23 и тяжестью течения ЯК у 40 пациентов [15]. Согласно работе Е. Imamura и соавт., ингибирование ИЛ-23 и частично ИЛ-17 приводило к значимому уменьшению воспаления кишечника в экспериментальных моделях ЯК у мышей [16].

Недавние исследования показали, что CD4⁺ Т-клетки слизистой оболочки, экспрессирующие *TNFR2*, про-

являют устойчивость к апоптозу, индуцированному анти-ФНО-терапией, благодаря коэкспрессии рецептора ИЛ-23R. Активация этого рецептора обусловлена повышенной продукцией ИЛ-23 разными клетками слизистой оболочки – макрофагами, дендритными клетками и эпителиоцитами. Под действием ИЛ-23 в CD4⁺ Т-клетках активируется сигнальный путь pSTAT3, что приводит к повышению их резистентности к апоптотическим стимулам. Кроме того, активированные Т-клетки секретируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-подтипов, включая ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22 [17]. Блокада ИЛ-23, в частности его субъединицы p19, представляет собой перспективную терапевтическую мишень для разработки нейтрализующих антител для лечения ВЗК. Это открытие послужило основой для создания высокоселективных моноклональных антител – гуселькумаба, рисанкизумаба, мирикизумаба и бразикумаба, которые прошли клинические испытания II и III фазы и подтвердили свою безопасность и эффективность у пациентов с БК средней и тяжелой степени тяжести [17]. Терапевтический эффект данных препаратов обусловлен ингибированием ключевых сигнальных каскадов, включая JAK-STAT, NF-κB и ИЛ-17-опосредованные пути. Кроме того, они снижают функциональную активность Th17, а также субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Полученные данные указывают на то, что ингибирование активности ИЛ-23 может стать перспективным подходом для лечения пациентов с резистентностью к анти-ФНО-терапии.

HLA

Основной комплекс гистосовместимости (HLA), локализованный на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3), представляет собой группу генов, кодирующих белки клеточной поверхности. Эти белки играют центральную роль в антигенпрезентации и инициации Т-клеточного иммунного ответа. Ключевым механизмом, запускающим аутоиммунную атаку, выступает молекулярная мимикрия. Перекрестно-реактивные эпитопы, присутствующие в HLA-молекулах, активируют Т-клетки, что инициирует провоспалительный ответ, направленный на элиминацию патогенов [18]. Наиболее значимые ассоциации HLA-локуса с ВЗК выявлены для аллелей класса II, в частности HLA-DRB1 и HLA-DQB1. Как при БК, так и при ЯК особую роль играет аллель HLA-DRB1*01:03. Однако распространенность данного аллеля среди европеоидов, североамериканцев и евреев крайне низка – не превышает 2% [19]. Этот вариант ассоциирован с тяжелой и распространенной формой ЯК и БК с поражением толстой кишки. Обнаружены дополнительные ассоциации с аллелем HLA-DRB1*15:02 при ЯК в японской популяции, где его частота достигает 20% [19]. Согласно результатам исследования M.V. Vestergaard и соавт., наличие аллеля HLA-DRB1*01:03 у пациентов с ЯК коррелирует с повышенным риском развития тяжелого течения заболевания, требующего проведения серьезных хирургических вмешательств, частых госпитализаций и применения высоких доз системных

кортикостероидов. В рамках исследования были проанализированы медицинские данные 4491 пациента с ЯК. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 23 года. Гендерное распределение было следующим: 53% составили женщины, 47% – мужчины. Из общего числа пациентов 27% страдали от тяжелой формы ЯК. Сравнительный анализ показал, что у носителей аллеля HLA-DRB1*01:03 риск необходимости проведения обширных хирургических операций был в 6 раз выше, чем у пациентов, не имеющих данного аллеля. Риск повторных госпитализаций, включая случаи двух и более госпитализаций, был в 5 раз выше у носителей аллеля HLA-DRB1*01:03. Кроме того, у данной группы пациентов риск применения системных кортикостероидов в дозе более 5000 мг в течение 3 лет после постановки диагноза был в 2 раза выше [20].

Несмотря на значительные достижения в изучении HLA-локуса и его роли в патогенезе ВЗК, взаимосвязь между HLA-аллелями и развитием заболевания остается сложной и многогранной. Это обусловлено высокой плотностью генетических вариантов и сильным неравновесием по сцеплению в данном локусе, что затрудняет идентификацию конкретных генетических детерминант, влияющих на предрасположенность к ВЗК.

Заключение

На сегодняшний день накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о важной роли генетических факторов в развитии ВЗК. Однако для полного понимания механизмов их возникновения и разработки эффективных методов профилактики и лечения необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение взаимодействия генетических и экологических факторов, а также роли иммунной системы и кишечной микрофлоры в патогенезе ЯК и БК. По результатам исследований, носительство *NOD2* ассоциировано с различиями в ответе на основные виды терапии при БК. Внедрение генетического тестирования в клиническую практику открывает перспективы для персонализированной медицины. Особого внимания заслуживает потенциал блокады ИЛ-23 как перспективного направления терапии ВЗК. Учитывая ключевую роль сигнального пути ИЛ-23/Th17 в патогенезе ВЗК, целенаправленное ингибирование этого цитокина демонстрирует ряд существенных преимуществ. Клинические испытания моноклональных антител, нацеленных на субъединицу p19 ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб, мирикизумаб), подтверждают их терапевтический потенциал, особенно при БК. Дальнейшее изучение молекулярных мишеней может привести к созданию еще более селективных препаратов с улучшенным профилем безопасности. Такой мультидисциплинарный подход имеет перспективу как для точной верификации диагноза ВЗК, так и для разработки индивидуализированных терапевтических стратегий.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Костюкова Елена Андреевна – доц. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: elenakostyukova@rambler.ru

Скворцова Елизавета Сергеевна – студентка 2-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: elizaveta.skvortsova.2004@mail.ru

Мефаева Ветана Арсеновна – студентка 2-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: mefaevavetana@yandex.ru

Похилько Ирина Вячеславовна – студентка 2-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: pohilkoira@yandex.ru

Уртаева Елизавета Руслановна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: nec.elizaveta@yandex.ru

Ярошенко Владимир Евгеньевич – студент стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vladimir.e.yar@gmail.com

Худoley Юрий Юрьевич – студент стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: cnk344@gmail.com

Зубковская Полина Ефимовна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: Polinkastrievskaya@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.12.2025

Поступила после рецензирования: 13.01.2026

Принята к публикации: 15.01.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Kostyukova – Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elenakostyukova@rambler.ru

Elizaveta S. Skvortsova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elizaveta.skvortsova.2004@mail.ru

Vetana A. Mefaeva – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: mefaevavetana@yandex.ru

Irina V. Pohilko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pohilkoira@yandex.ru

Elizaveta R. Urtaeva – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: nec.elizaveta@yandex.ru

Vladimir E. Yaroshenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vladimir.e.yar@gmail.com

Yuri Yu. Khudoley – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: cnk344@gmail.com

Polina E. Zubkovskaya – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Polinkastrievskaya@mail.ru

Received: 16.12.2025

Revised: 13.01.2026

Accepted: 15.01.2026