

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TNF-А, ИЛ 1В, ИЛ-4, ИЛ-10 ПРИ ПАРАРЕКТАЛЬНЫХ СВИЩАХ

Рыбачков В.В., Хохлов А.Л., Царева И.Н., Пугачев А.Н.,
Пугачева Е.В.*

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский
университет», Ярославль

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_63

Резюме. Обоснование: влияние генетических факторов на клиническое проявление параректальных свищей в настоящее время не изучено и требует дальнейшего исследования.

Цель: исследовать клиническое значение полиморфных вариантов генов TNF G308A, IL 1b T31C, IL4 C589T, IL10 G1082A и C592A в крови при параректальных свищах.

Методы: проведено исследование полиморфизма генов у 71 пациента со свищами заднего прохода и прямой кишки в возрасте от 24 до 74 лет, которые находились на амбулаторном лечении. Диагноз был выставлен на основании клинических данных, данных инструментальных методов обследования, а также подтверждался при выполнении оперативного вмешательства. Генетическое тестирование было проведено в 2023–2024 гг.

Результаты: в изучаемой группе распространенность мутации гена по гомозиготному варианту составила: 22,5% для варианта T31C гена IL1b, 5,6% для варианта C589T гена IL4, 36,6% для варианта G1082 гена IL10, 9,9% для варианта C592A гена IL10 и 1,4% для варианта G308A гена TNFα.

Заключение: Результаты исследования показали, что мутация гена IL1b T31C, частота которой увеличивается с возрастом, связана с повышенным риском развития параректальных свищей. Данная взаимосвязь прослеживается в старшей возрастной группе у мужчин и у женщин.

Вероятность развития параректальных свищей после перенесенного раннее парапроктита повышается при увеличении частоты мутаций генов IL1b T31C, IL10 G1082A и C592A. После оперативных вмешательств рецидив параректального свища развивается при увеличении частоты мутаций генов IL1b T31C и IL10 C592A до 40% и 20%, соответственно.

Ключевые слова: параректальный свищ, клиническое течение, генетический полиморфизм, TNF, IL1b, IL4, IL10.

Обоснование

В настоящее время при патологии прямой кишки большое значение придается наследственным факторам [1; 2]. Что касается воспалительных заболеваний прямой кишки, то здесь клиническую значимость имеют воспалительные факторы, в частности цитокиновое звено [3–6]. Согласно имеющейся информации, при действии цитокинов на организм, большое значение отводится генетической составляющей. Доказано, что частота полиморфизмов этих генов способна вызывать и поддерживать как острые, так и хронические воспалительные процессы [7–10]. По-видимому, изложенные моменты могут быть причастны к развитию параректальных свищей. Однако, убедительных данных на данный момент в этом направлении пока не существует. Реализация этого направления в данной области хирургии, безусловно, имеет большую клиническую значимость в плане прогнозирования течения заболевания его исходов и степени эффективности существующих методов лечения. Эти данные послужили основой для выполнения данного исследования.

FREQUENCY OF POLYMORPHISMS OF TNF-A, IL 1B, IL-4, IL-10 GENES IN CASE OF PARARECTAL FISTULAS

Rybachkov V.V., Khokhlov A.L., Tsareva I.N., Pugachev A.N., Pugacheva E.V.*
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

Abstract. Rationale: The influence of genetic factors on the clinical manifestations of perianal fistulas has not been studied so far and requires further investigation.

Aims: to study the clinical significance of polymorphic variants of TNFA G308A, IL 1b T31C, IL4 C589T, IL10 G1082A and C592A genes in blood samples from patients with perianal fistulas.

Materials and methods: A study of gene polymorphism was conducted in 71 patients with anal and rectal fistulas aged 24 to 74 years who were undergoing outpatient treatment by a proctologist. Diagnosis was based on clinical data, instrumental examination results, as well as confirmed during surgical intervention. Genetic testing was conducted in 2023–2024.

Results: In the study group, the prevalence of homozygous gene mutation was 22.5% for variant T31C of the IL1b gene, 5.6% for variant C589T of the IL4 gene, 36.6% for variant G1082 of the IL10 gene, 9.9% for variant C592A of the IL10 gene, and 1.4% for variant G308A of the TNFα gene.

Conclusions: The results of the study showed that the IL1b T31C gene mutation, the frequency of which increases with age, is associated with an increased risk of developing pararectal fistulas. This relationship can be traced in the older age group of men and women. The probability of developing pararectal fistulas after early paraproctitis increases with an increase in the frequency of mutations in the IL1b T31C, IL10 G1082A and C592A genes. After surgery, the recurrence of the pararectal fistula develops with an increase in the frequency of mutations of the IL1b T31C and IL10 C592A genes to 40% and 20%, respectively.

Keywords: perianal fistula, clinical course, genetic polymorphism, TNF, IL-1β, IL-4, IL-10.

Цель. Изучение взаимосвязи полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов: TNFα (G308A), IL1b (T31C), IL4 (C589T), IL10 (G1082A) и IL10 (C592A) с развитием и течением параректальных свищей.

Исследовать клиническое значение полиморфных вариантов генов TNF G308A, IL 1b T31C, IL4 C589T, IL10 G1082A и C592A в крови при параректальных свищах.

Методы

Исследовали полиморфизмы TNF G308A, IL 1b T31C, IL4 C589T, IL10 G1082A и C592A в регуляторных областях генов цитокинов, как потенциальные маркеры предрасположенности к параректальным свищам и острым парапроктитам – воспалительным заболеваниям с неясной генетической природой.

Провели исследование полиморфизма регуляторных областей генов цитокинов: TNF G308A, IL 1b T31C, IL4 C589T, IL10 G1082A и C592A. Отбор указанных генов объясняется тем, что частота этих полиморфизмов может

* e-mail: l_yulina@mail.ru

служить потенциальным маркером предрасположенности к развитию параректальных свищей и острых парапроктитов, представляющих собой воспалительные заболевания с неясным генетическим фоном.

В основную группу вошел 71 пациент в возрасте от 24 до 74 лет, которые проходили амбулаторное лечение по поводу параректальных свищей. Контрольную группу составили 30 добровольцев без патологии со стороны перианальной области (средний возраст 37 лет). Диагноз выставлялся на основании клинических данных, данных инструментального обследования, а также подтверждался при выполнении оперативного вмешательства.

Процедура забора крови была проведена с соблюдением принципа добровольного информированного согласия пациента.

Для исследования использовали образец цельной венозной крови, собранный в пробирку, содержащую 200 мкл антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА).

После этого биоматериал переносили в пробирку для проведения ПЦР в реальном времени. Благодаря циклическим изменениям температуры, обеспечиваемым амплификатором, происходит расхождение цепей ДНК. После достижения целевой температуры, в реакцию добавляли праймеры, обеспечивающие специфическое связывание с целевыми нуклеотидными последовательностями, что позволяло амплифицировать заданный фрагмент генома. С целью активации репликации добавляли фермент ДНК-полимеразу.

Затем добавляли фермент ДНК-полимеразу с целью активации процесса репликации. Данная методика позволяла выявить изменения в исследуемых генах. Таким образом происходило выявление полиморфизмов исследуемого гена. Эксперименты выполнялись с использованием амплификаторов DT prime 5 (96 лунок) и DT lite 5 (48 лунок) производства ООО «ДНК-Технология», в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и электронных таблиц Microsoft Excel.

Проверку распределения результатов на соответствие закону нормального распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерия χ^2 Пирсона. При сравнении групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимый уровень различий регистрировали при $p < 0,05$. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных величин использовали показатели отношения шансов (ОШ) и этиологическую долю относительного риска.

Структура основной группы: женщины – 41 (57,7%), мужчины – 30 (42,3%). Возраст до 35 лет – 14 (19,7%), 36–50 лет – 38 (53,5%), старше 51 года – 19 (26,8%). Группу контроля составляют женщины – 19 (63,3%) и мужчины – 11 (36,7%). Возрастная градация: до 35 лет – 14 (46,7%), 36–50 – 12 (40%), 51 год и более – 4 (13,3%).

Структура свищей в основной группе – интрасфинктерные и межсфинктерные – 21 (29,6%), транссфинктерные – 45 (63,4%), из них высокие транссфинктерные свищи – 2 (4,4%), экстрасфинктерные свищи – 5 (7%). Проведенное оперативное лечение: первично радикальные операции – фистулэктомия: операция Габриэля – 27 (38%), операция типа LIFT – 1 (1,4%), фистулотомия с вапоризацией эпителиальной выстилки – 34 (47,9%), FFLAC – 2 (2,8%). Двухэтапные операции с применением лигатурного метода – 6 (8,4%). Процент первично радикальных операций в разных вариантах исполнения составил 91,6%. Процент рецидива составил 7% (экстрасфинктерный свищ – 2, транссфинктерные свищи – 3).

Дизайн исследования

Одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование.

В период с 2023 по 2024 гг. в клинко-диагностической лаборатории Ярославского государственного медицинского университета (ЯГМУ) было проведено генетическое исследование 71 амбулаторного пациента с параректальными свищами. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых добровольцев (средний возраст 37 лет) без патологии перианальной области.

Критерии соответствия

У всех пациентов, прошедших обследование, диагноз параректального свища был верифицирован на основании комплексной оценки, включающей клинические проявления, анамнестические данные, результаты МРТ и интраоперационное подтверждение.

Условия проведения

Эксперименты были выполнены в лаборатории генетики ЯГМУ.

Продолжительность исследования

В связи с неизменностью генотипа каждого пациента на протяжении жизни, исследование проводилось однократно для каждого больного.

Описание медицинского вмешательства

Хирургическое лечение свищей, включая предоперационную подготовку, анестезию и послеоперационное ведение пациентов, проводилось с учетом вида свища и степени его тяжести.

Основной исход исследования

Основными критериями оценки эффективности лечения являлись полная эпителизация послеоперационной раны и отсутствие болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Результаты исследования

В группе эксперимента распространенность мутации гена по гомозиготному варианту составила: 22,5% для ва-

рианта T31C гена IL1b, 5,6% для варианта C589T гена IL4, 36,6% для варианта G1082 гена IL10, 9,9% для варианта C592A гена IL10 и 1,4% для варианта G308A гена TNFα.

Анализ контрольной группы выявил следующие показатели распределения мутаций: IL1b T31C – 3,3%, IL10 G1082 – 31,25%.

Гены TNFα (G308A), IL4 (C589T) и IL10 (C592A) не содержали мутаций в данной группе.

В обеих исследуемых группах наиболее часто встречалась мутация G1082 гена IL10. В экспериментальной группе её доля составила 36,6%, а в контрольной – 30%.

Мутация C592A гена IL10 в экспериментальной группе наблюдалась значительно реже, чем G1082 (всего 9,9%, что в три раза меньше). В контрольной группе эта мутация не была обнаружена.

Частота мутации T31C гена IL1b в экспериментальной группе (22,5%) была существенно выше, чем в контрольной (3,3%), превышая её в 6,8 раза.

Мутация C589T гена IL4 была выявлена исключительно в экспериментальной группе, где её доля составила 5,6%. Распространенность мутации гена IL1b T31C варьирует в исследуемой группе. Мужчины демонстрируют более высокую частоту мутации (26,7%), чем женщины (19,5%). Распределение полиморфного варианта гена IL1b T31C демонстрирует возрастную зависимость. Максимальная частота (36,8%) наблюдалась в возрастной группе старше 51 года. В группах 36–50 лет и до 35 лет частота полиморфизма составила 18,4% и 14,3% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о положительной корреляции между возрастом и частотой встречаемости данного полиморфного варианта.

Исследование показало, что гомозиготная мутация C589T в гене IL4 более распространена среди мужчин среднего возраста (15%) по сравнению с женщинами старше 51 года (7,1%). В средней возрастной группе мутация встречалась у 7,9% обследованных, а в старшей возрастной группе – у 5,3%.

В основной группе исследования мутация G1082 чаще выявлялась у женщин (39%), чем у мужчин (33,3%). Наибольшая доля носителей гомозиготной формы мутации наблюдалась в младшей возрастной группе (57,1%). В средней возрастной группе этот показатель значительно снизился и составил 28,9%. У пациентов старше 51 года частота гомозиготной мутации составляет 36,8%.

Распределение полиморфного варианта C592A гена IL10 демонстрирует обратную зависимость от возраста. Наибольшая частота встречаемости данного аллеля наблюдается в возрастной группе до 35 лет (21,4%), с последующим снижением в средней возрастной группе (5,3%) и полным отсутствием в старшей возрастной группе.

В зависимости от разновидности свищей (Табл. 2), среди пациентов с интрасфинктерными и межсфинктерными свищами (свищами, расположенными низко), гомозиготный вариант G1082 мутации гена IL10 встречался наиболее часто, а именно в 47,6% случаев.

Среди пациентов с более высоким расположением свищей данная мутация встречалась у транссфинктерных в 30,2%, у экстрасфинктерных в 40%. Среди пациентов с низкими свищами мутация гена IL1b T31C выявлена в 9,5% у интрасфинктерных, 25,6% в группе трансфинктерных свищей. В группе с высокими свищами частота встречаемости данной мутации составила 20%. Мутация гена IL10 по гомозиготному варианту C592A выявлена

Табл. 1. Частота мутаций в генах TNF, IL 1b, IL 4, IL 10 при параректальных свищах

Группа больных			Частота мутаций генов					
Параректальный свищ	Всего n = 71		TNF G308A	IL 1b T31C	IL4 C589T	IL10 G1082	IL10 C592A	
			1 (1,4%)	16* (22,5%)	4 (5,6%)	26 (36,6%)	7 (9,9%)	
	Пол n = 71	Мужчины, n = 30	0	8** (26,7%)	3** (10%)	10** (33,3%)	2 (6,7%)	
		Женщины n = 41	1 (2,3%)	8** (19,5%)	1 (2,4%)	16** (39%)	5 (12,2%)	
	Возраст n = 71	до 35 лет, n = 14	0	2 (14,3%)	0	8 (57,1%)	3 (21,4%)	
		от 36 до 50 лет, n = 38	1(2,6%)	7 (18,4%)	3 (7,9%)	11 (28,9%)	3 (7,9%)	
		старше 51 года, n = 19	0	7 (36,8%)	1 (5,3%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	
Группа контроля		Всего n = 30		0	1 (3,3%)	0	9 (30%)	0

Табл. 2. Частота мутаций в генах TNF, IL 1b, IL 4, IL 10 при параректальных свищах в зависимости от их вида по отношению к сфинктеру

Классификация свищей по отношению к сфинктеру, n = 71		Частота мутаций генов				
		TNF G308A	IL 1b T31C	IL4 C589T	IL10 G1082	IL10 C592A
Интрасфинктерный (межсфинктерный), n = 21		0	2 (9,5%)	2(9,5%)	10(47,6%)	2(9,5%)
Транссфинктерные, n = 45	Низкие (меньше 1/3 внутреннего сфинктера), n = 43	1 (2,3%)	11 (25,6%)*	2 (4,7%)	13 (30,2%)	4 (9,3%)
	Высокие, n = 2	0	0	0	0	0
Экстрасфинктерные, n = 5		0	1 (20%)	0	2 (40%)	1(20%)
Задний свищ, n = 37		1 (2,7%)	8 (21,6%)	2 (5,4%)	13 (35,1%)	4 (10,8%)
Передний свищ, n = 34		0	8 (23,5%)	2 (5,9%)	13 (38,2%)	3 (8,8%)

Примечание: * – достоверность к группе контроля (p<0,05).

Табл. 3. Частота мутаций в генах TNF, IL 1b, IL 4, IL 10 при параректальных свищах в зависимости от наличия парапроктита и рецидива заболевания в анамнезе

Группа больных, n=71	Частота мутаций генов				
	TNF G308A	IL 1b T31C	IL4 C589T	IL10 G1082	IL10 C592A
Наличие парапроктита в анамнезе, n = 22	0	7* (31,8%)	3 (13,6%)	10 (45,5%)	4(18,2%)
Первично-сформированный свищ, n = 49	1 (2%)	9 (18,4%)	1 (2%)	16 (32,7%)	3 (6,1%)
Рецидив заболевания, n = 5	0	2 (40%)	0	2 (40%)	1 (20%)
Отсутствие рецидива, n = 66	1 (1,5%)	14 (21,2%)	3 (4,5%)	24 (36,4%)	6 (9%)

Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05).

в 9,5% среди низких свищей, тогда как среди высоких – только в 20%.

Наблюдения указывают на влияние генетической предрасположенности на клиническую картину параректальных свищей, но подчеркивают, что тяжесть заболевания определяется не только наследственностью.

В зависимости от расположения внутреннего свищевого отверстия, частота полиморфизма гена, кодирующего IL1b T31C, оказалась незначительно выше у пациентов с расположением по передней полуокружности (на 12 часах) – 23,5%. Мутация генов IL10 G1082 и IL4 C589T встречаются чаще также в группе передних свищей 38,2% и 5,9% соответственно. Тогда как мутация гена IL10 C592A встречается реже в данной группе – в 8,8%.

Полученные результаты не выявили значимых различий в частоте полиморфных вариантов исследуемых генов между группами пациентов с разными типами свищей, определяемыми по локализации внутреннего свищевого отверстия.

При этом, частота полиморфизма генов встречается чаще в группе с наличием парапроктита в анамнезе. Так, мутация гена IL1b T31C в группе с первично-сформированными свищами составила 18,4%, а в группе с ранее выявленными парапроктитами – 31,8%. Полиморфный вариант гена IL4 C589T при наличии парапроктита составляет 13,6%, при его отсутствии – 2%. Среди пациентов с парапроктитами, мутации гена интерлейкина 10 G1082 и C592A значительно превышают показания группы без ранее выявленных гнойных осложнений, составляя 45,5% и 18,2% к 32,7% и 6,1%, соответственно.

Зависимости от рецидивов заболевания (n = 5), мутации генов TNF G308A и IL4 C589T не выявлено. Распространенность гомозиготной мутации G1082 гена IL10 была сопоставима в обеих исследуемых группах, составляя 40% в группе рецидива и 36,4% в группе отсутствия рецидива свищей. В отличие от этого, частота встречаемости мутаций T31C гена IL1b и C592A гена IL10 была статистически значимо ниже в группе пациентов, не имевших рецидива (21,2% и 9%, соответственно), по сравнению с группой пациентов с рецидивом (40% и 20%, соответственно).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Представлены данные, расширяющие существующие представления о возможности генетического тестиро-

вания при прогнозировании течения параректальных свищей. В рамках перспективного планирования целесообразно предусмотреть расширение перечня генетических исследований при данной патологии.

Обсуждение основного результата исследования

Увеличение частоты мутаций в генах IL1b T31C и IL10 C592A может служить прогностическим маркером, указывающим на потенциальный риск развития рецидива свища. Полученные данные позволяют предположить, что эти генетические изменения могут быть использованы в качестве критериев для прогнозирования рецидива при данной патологии.

Ограничения исследования

Исследование имеет этическое ограничение: участие пациентов возможно только при наличии их добровольного согласия. В исследовании участвовала группа пациентов с параректальными свищами. Важным ограничением является необходимость строгого соблюдения методологии лабораторных исследований, поскольку отклонения от нее могут существенно исказить результаты и выводы.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что при увеличении частоты мутации гена IL1b T31C с возрастом вероятность параректальных свищей возрастает. Такая закономерность более вероятна у мужчин и у женщин старше 51 года. Вероятность развития параректальных свищей после перенесенного ранее парапроктита повышается при увеличении частоты мутаций генов IL1b T31C и IL10 G1082A и C592A. После оперативных вмешательств рецидив параректального свища развивается при увеличении частоты мутаций генов IL1b T31C и IL10 C592A до 40% и 20% соответственно. Полученные данные могут послужить основой для внедрения персонализированного подхода к лечению данного контингента больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насыхова Ю.А., Семенов Н.В., Харитонов А.Г. и др. Анализ полиморфизма генов NOD2/ CARD15 и TNFα у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Моле-

- кулярная медицина. – 2010. – №3. – С.32-37. [Nasikhova YuA, Semenov NV, Kharitonov AG, et al. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFα genes in patients with chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Molecular Medicine*. 2010; 3: 32-37. (In Russ.)]
2. Бодиевкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Успехи современного естествознания. – 2015. – №1-4. – С.616-620. [Bodienkova GM, Titova ZhV. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the development of pathology (review). *Advances in Modern Natural Science*. 2015; 1-4: 616-620. (In Russ.)]
 3. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Фролов С.А., Костарев И.В., Кашников В.Н. и др. Клинические рекомендации. Свищ заднего прохода и прямой кишки. 2024. [Sheligin YuA, Achkasov SI, Frolov SA, Kostarev IV, Kashnikov VN, et al. Clinical guidelines. Anal and rectal fistula. 2024. (In Russ.)]
 4. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Калуцкий А.П., Григорьев Н.Н. Состояние цитокинового звена иммунитета у больных с параректальными свищами // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – №4. – С.46-48. [Zaikin YeYu, Lazarenko VA, Kalutskii PV, Kalutskii AP, Grigorev NN. Status of cytokine immunity in patients with adrectal fistulas. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2016; 4: 46-48. (In Russ.)] doi: 10.21626/vestnik/2016-4/07.
 5. Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Калуцкий А.П. Иммунологическая эффективность традиционной терапии свищевой формы хронического парапроктита // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – №2. – С.71-73. [Zaikin YeYu, Lazarenko VA, Kalutskii PV, Kalutskii AP. Immunological efficacy of traditional therapy of fistulous forms of chronic paraproctitis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2017; 2: 71-73. (In Russ.)] doi: 10.21626/vestnik/2017-2/12.
 6. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, Интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – №8. – С.5-7. [Serebrennikova SN, Seminskii IZh, Semenov NV, Guzovskaya YeV. Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process // *Siberian Medical Journal*. 2012; 8: 5-7. (In Russ.)]
 7. Валуишких Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит): Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск; 2012. [Valuiskikh YeYu. The influence of genetic and environmental factors on the clinical manifestations of chronic inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) [dissertation] Novosibirsk; 2012. (In Russ.)]
 8. Матвеев С.А., Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В., Хубулава Г.Г. Возможности прогнозирования исхода заболеваний при кардиохирургических вмешательствах // Вестник хирургии. – 1990. – Т.145. – №9. – С.3-5. [Matveev SA, Shevchenko YuL, Shikhverdiev NN, Otochkin AV, Khubulava GG. The possibilities of predicting the outcomes of diseases in cardiac surgery interventions. *Bulletin of Surgery*. 1990; 145(9): 3-5. (In Russ.)]
 9. Suchy J, Kłuszo-Grabowska E, Kładny J, et al. Inflammatory response gene polymorphisms and their relationship with colorectal cancer risk. *BMC Cancer*. 2008; 8: 112. doi: 10.1186/1471-2407-8-112.
 10. Blumetti J, Abcarian A, Quinteros F, Chaudhry V, et al. Evolution of treatment of fistula in ano. *World J. Surg*. 2012; 36(5): 1162-1167. doi: 10.1007/s00268-012-1480-9.