

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192172 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.17

(22) Дата подачи заявки
2020.02.07

(51) Int. Cl. *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

(54) СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И НАБОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/802,828; 62/815,223

(32) 2019.02.08; 2019.03.07

(33) US

(86) PCT/US2020/017212

(87) WO 2020/163715 2020.08.13

(71) Заявитель:
СИДАРС-СИНАЙ МЕДИКАЛ
СЕНТЕР (US)

(72) Изобретатель:
Билсборо Джанин, Тарган Стефан Р.,
Макговерн Дермот П. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем документе описаны способы, системы, композиции и наборы, пригодные для диагностики и/или лечения заболевания или состояния у субъекта. Настоящее изобретение относится к способам и системам идентификации и стратификации пациентов, подходящих для лечения модулятором IL18R1, как описано в настоящем документе.

Получение	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	р. значение	A1	n. miss	OR_2_B	инфа основн. нап. Ch2	инф. раско-кт. cGE	NE	eqtl. beta	инфо. eqtl. p
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10230	rs15013	3.98E-31	A	94040	0.12354	10295903	6	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs143010	6.93E-31	A	94080	0.12304	10295771	6	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs124792	1.16E-30	A	94088	0.12283	10294916	1	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10229	rs95880	5.12E-30	A	94092	0.12112	10293256	2	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10229	rs130205	6.90E-30	G	94088	0.12128	10291182	6	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs130190	2.30E-28	C	91172	0.12086	10295982	2	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs127121	1.13E-27	A	94101	0.11750	10295306	4	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10234	rs28703	2.12E-27	A	90148	0.11792	10297902	8	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs143010	2.61E-27	G	94059	0.11046	10294883	8	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10231	rs143663	3.92E-27	A	94097	0.10983	10294993	9	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10239	rs159746	4.14E-27	A	94088	0.10929	10295107	3	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10239	rs15861	4.35E-27	C	94094	0.10929	10295155	0	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10230	rs143008	4.47E-27	A	94092	0.10998	10293943	4	интернос	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	итм_2_10234	rs129931	5.20E-27	A	94085	0.11386	10297412	9	интернос	NA	NA

A1

202192172

202192172

A1

СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И НАБОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ НАЦЕЛИВАНИЯ НА IL18R1

Описание

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/802828, поданной 8 февраля 2019 года, и предварительной заявке на выдачу патента США № 62/815223, поданной 7 марта 2019 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

[002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII, и он включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 28 января 2020 года, имеет название 52388-751_601_SL.txt, и ее размер составляет 19985 байт.

Сущность настоящего изобретения

[003] Воспалительные заболевания кишечника (IBD) представляют собой гетерогенную группу хронических рецидивирующих воспалительных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (GI), от которых страдают более 3 миллионов взрослых людей в Соединенных Штатах, согласно последнему исследованию Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). Двумя наиболее распространенными формами проявления IBD являются болезнь Крона (CD) и язвенный колит (UC). Каждая из этих форм IBD характеризуется различными субклиническими фенотипами, которые проявляются у определенных пациентов с IBD. Например, хроническое воспаление GI-тракта, вызванное CD и UC, приводит к образованию рубцовой ткани (фиброзу) и стенозу (фиб्रोузному) стенки кишечника у некоторых пациентов с IBD, которые по большей части не поддаются лечению существующими методами лечения. Для таких пациентов эндоскопическое или хирургическое лечение зачастую является единственным доступным вариантом лечения.

[004] IBD, включая CD и UC, характеризуется неконтролируемой активностью иммунного ответа в пределах слизистой оболочки кишечника, которая зависит от генетической предрасположенности к развитию IBD, субклинических фенотипов IBD, а также различных стимулов, относящихся к патогенезу IBD (например, микробиом

кишечника). Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) позволил ученым идентифицировать генетические варианты в определенных локусах генов предрасположенности к IBD, пригодные для выбора пациентов с IBD для лечения с применением стратегий направленной терапии и идентификации поддающихся воздействию лекарственных средств мишеней для разработки новых вариантов терапии.

[005] Для пациентов, страдающих IBD, доступно несколько вариантов лечения. Существующие программы лечения включают применение одного или более противовоспалительных лекарственных препаратов (например, кортикостероидов) и иммуномодулирующей терапии (например, терапии антителами к TNF). Однако, почти у половины всех пациентов, которых лечили с применением терапии антителами к TNF, не наблюдался ответ на индукционную терапию или наблюдалась потеря ответа на лечение по истечении некоторого периода времени, в ходе которого заболевание существенно прогрессировало. Следовательно, все еще остается значительная потребность в направленных и эффективных вариантах лечения, которые действуют в отношении иммунопатогенеза, лежащего в основе IBD.

[006] Интерлейкин 18 (IL18) является членом семейства цитокина IL-1, которое состоит из одиннадцати членов, которые играют важную роль в регуляции воспаления, включая IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-1га, IL-18, IL-33, IL-36Ra, IL-36 альфа, IL-36 бета, IL-36 гамма, IL-37 и IL-38. Хотя большинство этих цитокинов являются биологически активными в виде полноразмерных молекул, для активации и секреции IL-1 бета и IL18 требуется инфламасома/каспаза-1-зависимый процессинг. IL18R1 специфически связывает IL18, и он является необходимым для IL18-опосредованной сигнальной трансдукции. В нормальных тканях IL-18 может быть обнаружен в цельной крови и эпителии легких и тонкой кишки.

[007] Рецептор IL18 (IL-18R) состоит из двух субъединиц, альфа-цепи рецептора IL18 (IL-18R α) и IL18R β (или IL-18Rap), обе из которых состоят из трех внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов и одного внутриклеточного домена рецепторов Toll/IL-1 (TIR). Связывание лиганда запускает гетеродимеризацию рецептора и инициирует последующие события в рамках сигнального пути посредством двух TIR-доменов, которые рекрутируют MyD88 и передают сигнал через IL-1R-ассоциированные киназы (IRAK) для инициации p38 MAPK- и NF- κ B-опосредованных ответов.

[008] Уровень экспрессии IL-18 повышен в биоптатах слизистой оболочки пациентов с IBD по сравнению с таковым у контрольных пациентов и повышен в воспаленных тканях кишечника по сравнению с невоспаленными тканями кишечника пациентов с IBD. IL18 при IBD может быть обнаружен в эпителиальных клетках кишечника

и макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки (LP) и дендритных клетках при более тяжелом состоянии заболевания. Было обнаружено, что высокие уровни экспрессии IL18 в лимфоидных фолликулах в LP пациентов с CD тесно ассоциированы с CD4+ Т-клетками.

[009] IL18 имеет решающее значение в управлении патологическим нарушением целостности барьера в модели колита. Удаление IL18 или IL18R1 в эпителиальных клетках кишечника обеспечивало защиту от развития колита и повреждения слизистой оболочки у мышей. Напротив, удаление отрицательного регулятора IL18 IL18bp приводило к развитию тяжелого колита, ассоциированного с потерей зрелых бокаловидных клеток. Колита и потери бокаловидных клеток удавалось избежать у IL18bp(-/-); IL18r(Δ/EC) мышей, что демонстрирует, что степень тяжести колита контролируется на уровне передачи сигнала с участием IL18 в эпителиальных клетках кишечника. IL18 ингибировал созревание бокаловидных клеток за счет регуляции программы транскрипции, управляющей развитием бокаловидных клеток. Эти результаты говорят о механизме дисфункции бокаловидных клеток, лежащей в основе патологии язвенного колита.

[0010] IL18 принимает участие в патогенных процессах в кишечнике в мышинных моделях опосредованного CD4+ Т-клетками колита. Кроме того, у мышей, у которых отсутствуют ключевые компоненты инфламмосомы, осуществляющие регуляцию процессинга и секреции IL-18, IL-18 может обеспечивать защиту тканей после повреждения кишечного эпителия, что указывает на переменную роль IL-18 в иммунной регуляции кишечника.

[0011] Уровень экспрессии IL18R1 *in vivo* повышается на поверхности как эффекторных, так и регуляторных CD4+ Т-клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, при этом клетки Th17 характеризуются особенно высокими уровнями. В стабильном состоянии эпителиальные клетки кишечника (IEC) конститутивно секретируют IL18, который действует непосредственно на IL18R1-экспрессирующие CD4+ Т-клетки, ограничивая дифференцировку клеток Th17 толстой кишки, частично за счет антагонистического действия в отношении передачи сигнала с участием IL1R1. Кроме того, было показано, что передача сигнала с участием IL18R1 является крайне важной для опосредованного клетками Foxp3+ Treg контроля кишечного воспаления, где она способствует экспрессии эффекторных молекул Treg. Таким образом, IL18R1 может быть перспективной мишенью для лечения заболевания или состояний, ассоциированных с воспалением и клеточным иммунитетом, таких как воспалительное заболевание кишечника (например, IBD, CD, UC).

[0012] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к практическим применениям критериев выбора пациентов, пригодных для идентификации и выбора субъектов, подходящих для лечения конкретным терапевтическим средством для лечения одного или более описанных в настоящем документе воспалительных заболеваний или нарушений (например, воспалительных заболеваний кишечника) или их субклинических фенотипов. В некоторых случаях критерии выбора пациентов являются пригодными для идентификации и выбора субъектов, не подходящих для лечения с использованием стандартной терапии (например, терапии антителами к TNF, кортикостероидами, тиопурином). В некоторых случаях критерии выбора пациентов предусматривают полиморфизмы или аберрации гена или продукта экспрессии гена. В некоторых случаях критерии выбора пациентов предусматривают однонуклеотидные вариации (SNV), однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), вставку или делеции (инсерционно-делеционные полиморфизмы (indel)) и т. д. В некоторых случаях экспрессия продукта экспрессии гена (например, биомаркера), отдельно или в комбинации с полиморфизмами, является пригодной в качестве критерия выбора пациентов. В некоторых случаях полиморфизм или аберрация находятся в гене или геномном локусе, кодирующем по меньшей мере часть мишени терапевтического средства (например, IL18R1). В некоторых случаях такие полиморфизм или аберрация ассоциированы с повышением или понижением уровня экспрессии продукта-мишени экспрессии гена. Например, в настоящем документе раскрыты данные по ассоциации перекрывающихся eQTL и субклинических фенотипов, свидетельствующие о том, что минорный аллель для eQTL в прямой кишке при UC ассоциирован с повышением уровня экспрессии гена. Минорный аллель также ассоциирован с риском развития заболевания толстой кишки и временем до первого хирургического вмешательства, но при этом является защитным в отношении стажа курения. Эти данные согласуются с идеей о том, что повышенный уровень экспрессии IL18R1 ассоциирован с UC.

[0013] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии

IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антителио или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антителио или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброstenоз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (linkage disequilibrium, LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно

некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0014] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам снижения или устранения активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора IL18R1 субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу.

Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий

холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброзостеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO:

7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0015] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и введение субъекту модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам

осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым

вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления

генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0016] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам снижения, устранения, повышения или активации активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) у субъекта, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам

осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления

субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как

определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0017] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам диагностирования заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и диагностирование заболевания или состояния у субъекта, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает

отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления

субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$,

около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0018] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам определения того, подвержен ли субъект риску развития заболевания или состояния, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и определение того, что субъект подвержен риску развития заболевания или состояния, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно

некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не

наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около

$1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0019] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам определения того, подходит ли субъект для лечения заболевания или состояния модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и определение того, что субъект подходит для лечения заболевания или состояния модулятором IL18R1, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает

отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления

субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$,

около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

[0020] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам обработки или анализа полученного у субъекта образца, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; подвергание образца анализу с помощью секвенирования, генотипирования на чипах и/или амплификации нуклеиновых кислот с получением массива данных, содержащего данные, соответствующие наличию или отсутствию соответствующего генотипа; на вычислительной машине с хранимой программой, введение указанных данных из (b) в обученный алгоритм для определения того, подвержен ли субъект риску развития заболевания или нарушения, причем обученный алгоритм обучен с использованием множества обучающих образцов, и причем указанный образец является независимым по отношению к указанному множеству обучающих образцов; и выведение в электронном виде отчета, содержащего результат определения для субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления (c) предусматривает расчет уровня полигенного риска (PRS), и при этом PRS предусматривает нормализованную взвешенную сумму числа аллелей риска в пределах генотипа, присутствующего у субъекта, с весовыми показателями, пропорциональными бета-значению ассоциации между генотипом и заболеванием или состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления массив данных из (b) дополнительно предусматривает данные, соответствующие наличию или отсутствию суррогатного генотипа, при условии, что выявлено отсутствие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления суррогатный генотип находится в неравновесном сцеплении с отсутствующим генотипом, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,8, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления отчет сконфигурирован для отображения результата

определения субъекта на пользовательском интерфейсе электронного устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления электронное устройство предусматривает персональное электронное устройство, принадлежащее субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1, при условии, что субъект определен как таковой, подверженный риску приобретения или развития заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антителио или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антителио или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам

осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброзеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP

в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов.

[0021] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам обработки или анализа полученного у субъекта образца, причем способ предусматривает: получение образца у субъекта; подвергание образца анализу с помощью секвенирования, генотипирования на чипах и/или амплификации нуклеиновых кислот с получением массива

данных, содержащего данные, соответствующие наличию или отсутствию соответствующего генотипа; на вычислительной машине с хранимой программой, введение указанных данных из (b) в обученный алгоритм для определения вероятности того, что субъект подходит для лечения заболевания или нарушения агонистом IL18R1, причем обученный алгоритм обучен с использованием множества обучающих образцов, и причем указанный образец является независимым по отношению к указанному множеству обучающих образцов; и выведение в электронном виде отчета, содержащего результат определения для субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления (c) предусматривает расчет уровня полигенного риска (PRS), и при этом PRS предусматривает нормализованную взвешенную сумму числа аллелей риска в пределах генотипа, присутствующего у субъекта, с весовыми показателями, пропорциональными бета-значению ассоциации между генотипом и заболеванием или состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления массив данных из (b) дополнительно предусматривает данные, соответствующие наличию или отсутствию суррогатного генотипа, при условии, что выявлено отсутствие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления суррогатный генотип находится в неравновесном сцеплении с отсутствующим генотипом, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,8, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления отчет сконфигурирован для отображения результата определения субъекта на пользовательском интерфейсе электронного устройства. Согласно некоторым вариантам осуществления электронное устройство предусматривает персональное электронное устройство, принадлежащее субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1, при условии, что субъект определен как таковой, подверженный риску приобретения или развития заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает

отрицательный аллостерический модулятор (NAM). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным или гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз. Согласно некоторым вариантам осуществления образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления

субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Способ согласно пункту 30, в котором SNP в rs10213846 предусматривает аллель «G» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$,

около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$. Согласно некоторым вариантам осуществления субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов.

[0022] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется болезнь Крона (CD) от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован со стриктурой. Согласно некоторым вариантам осуществления образование стриктур ограничено тонкотолстокишечной областью кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 2. Согласно некоторым вариантам осуществления однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован с риском развития у субъекта морфологических дефектов клеток Панета подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 3.

[0023] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется воспалительное заболевание кишечника (IBD) от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP. Согласно некоторым

вариантам осуществления один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 4.

[0024] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется язвенный колит от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 5.

Краткое описание чертежей

[0025] На фиг. с 1A по фиг. 1QQQQQQ проиллюстрированы результаты мета-анализа однонуклеотидных полиморфизмов IL18R1, ассоциированных с болезнью Крона (CD), воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или язвенным колитом (UC) и различными субклиническими фенотипами CD, IBD и UC.

Подробное описание настоящего изобретения

[0026] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего раскрытия, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут приходиться на ум специалистам в данной области без отступления от настоящего раскрытия. Следует понимать, что при применении настоящего раскрытия на практике можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего раскрытия. Подразумевается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего раскрытия, и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты также охватываются ею.

Определенная терминология

[0027] Применяемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных случаев и не предназначена для ограничения. Подразумевается, что в контексте настоящего документа формы единственного числа включают также формы множественного числа, если контекстом явно не указано иное. Кроме того, в том смысле, в котором термины «включая», «включает», «имеющий», «имеет», «с» или их варианты применяют или в подробном описании, и/или формуле изобретения, подразумевается, что такие термины являются включительными, аналогично термину «содержащий».

[0028] Термин «около» или «приблизительно» означает, что конкретное значение находится в приемлемом диапазоне погрешностей, как определено специалистом в данной области, и значение частично будет зависеть от того, каким образом измеряется или определяется значение, например, ограничений системы измерений. Например, «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. В случае, когда в заявке или формуле изобретения описаны конкретные значения, термин «около» следует рассматривать как предусматривающий приемлемый диапазон погрешностей для такого конкретного значения, если не указано иное.

[0029] В контексте настоящего документа термин «состоящей по существу из» при применении для определения композиций и способов должен означать исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение для комбинации для заявленной цели. Таким образом, композиция, состоящая по существу из элементов, как определено в настоящем документе, не будет исключать другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на основную(-ые) и новую(-ые) характеристику(-и) заявленного изобретения, как, например, композиции для лечения поражений кожи, таких как акне, экзема, псориаз и розацеа.

[0030] Термины «гомологичный», «гомология» или «процент гомологии» в настоящем документе обычно используются для обозначения аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты, такой же, как и эталонная последовательность, или подобной ей. Процент гомологии последовательностей можно определять с применением последней, на дату подачи настоящей заявки, версии BLAST.

[0031] Термины «повышенный» или «повышение» в настоящем документе обычно используются для обозначения повышения на статистически значимую величину. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «повышенный» или «повышение» означают повышение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например, повышение по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20% или по меньшей мере на около 30%, или по меньшей мере на около 40%, или по меньшей мере на около 50%, или по меньшей мере на около 60%, или по меньшей мере на около 70%, или по меньшей мере на около 80%, или по меньшей мере на около 90%, или вплоть до и включая 100% повышение или любое повышение в диапазоне 10-100% по сравнению с эталонным уровнем, стандартом или контролем. Другие примеры «повышения» включают повышение по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей

мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 1000 раз или более по сравнению с эталонным уровнем.

[0032] Термины «сниженный» или «снижение» в настоящем документе обычно используются для обозначения снижения на статистически значимую величину. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «сниженный» или «снижение» означают уменьшение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например, снижение по меньшей мере на около 20%, или по меньшей мере на около 30%, или по меньшей мере на около 40%, или по меньшей мере на около 50%, или по меньшей мере на около 60%, или по меньшей мере на около 70%, или по меньшей мере на около 80%, или по меньшей мере на около 90% или вплоть до и включая 100% снижение (например, отсутствующий уровень или невыявляемый уровень по сравнению с эталонным уровнем) или любое снижение в диапазоне 10-100% по сравнению с эталонным уровнем. В контексте маркера или симптома под этими терминами подразумевается статистически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или более, и, предпочтительно, оно может происходить вплоть до уровня, принятого в пределах нормы для индивидуума без данного заболевания.

[0033] Термин «субъект» охватывает млекопитающих. Неограничивающие примеры млекопитающего включают любого представителя класса млекопитающие: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьянообразных; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овца, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. д. Согласно одному аспекту млекопитающее является человеком. Термин «животное» в контексте настоящего документа включает людей и отличных от человека животных. Согласно одному варианту осуществления «отличное от человека животное» представляет собой млекопитающее, например, грызуна, такого как крыса или мышь.

[0034] Термин «ген» в контексте настоящего документа относится к сегменту нуклеиновой кислоты, который кодирует отдельные белок или РНК (также называемый «кодирующей последовательностью» или «кодирующей областью»), необязательно вместе с ассоциированной регуляторной областью, такой как промотор, оператор, терминатор и т. д., которая может быть расположена выше или ниже кодирующей последовательности.

[0035] Термин «генетический вариант» в контексте настоящего документа относится к абберации внутри последовательности (например, мутация) или самой последовательности (например, вариация числа копий) нуклеиновой кислоты, по

сравнению с последовательностью нуклеиновой кислоты в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления генетический вариант распространен в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления генетический вариант является редким в эталонной популяции.

[0036] Термин «генотип», как раскрыто в настоящем документе, относится к химическому составу полинуклеотидных последовательностей в пределах генома индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает однонуклеотидный полиморфизм (SNP) или/и инсерционно-делеционный полиморфизм (вставка или делеция азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности). Согласно некоторым вариантам осуществления генотип в отношении конкретного SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм является гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип в отношении конкретного SNP или инсерционно-делеционного полиморфизма является гомозиготным.

[0037] Термин «однонуклеотидный полиморфизм», или «SNP», как раскрыто в настоящем документе, относится к вариации одного нуклеотида в пределах полинуклеотидной последовательности. Вариация SNV может иметь несколько разных форм. Использование термина «однонуклеотидный полиморфизм» или «SNP» не должно означать какого-либо ограничения в отношении частоты, с которой встречается каждая вариация. Единичная форма SNP называется «аллелем». SNP может быть моно-, би-, три- или тетрааллельным. SNP может включать «аллель, связанный с риском заболевания», «защитный аллель», или ни то, ни другое. В качестве примера, эталонная полинуклеотидная последовательность, читающаяся от 5' к 3', представляет собой TTACG. SNP в аллельном положении 3 (5'-TTACG-3') предусматривает замену эталонного аллеля, «А», на неэталонный аллель, «С». Если аллель «С» SNP ассоциирован с повышенной вероятностью проявления фенотипического признака, аллель считается аллелем «риска». Однако, этот же SNP может также предусматривать замену аллеля «А» на аллель «Т» в положении 3. Если аллель Т SNP ассоциирован со сниженной вероятностью проявления фенотипического признака, аллель считается «защитным» аллелем. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP представлен номером «rs», который относится к регистрационному номеру эталонного кластера одного или более внесенных в реестр SNP в биоинформатической базе данных dbSNP на дату подачи настоящей заявки на выдачу патента, и он включен в последовательность, которая предусматривает общее число азотистых оснований от 5' до 3'. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP дополнительно может быть определен по положению SNP (азотистого основания) в последовательности из dbSNP, при этом указанное положение всегда относится к отсчету с

5'-конца последовательности плюс 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP определяется геномным положением в эталонном геноме и аллельному изменению (например, хромосома 7, положение 234123567, изменение G-аллеля на A-аллель в эталонной геномной сборке 37). Согласно некоторым вариантам осуществления SNP определяется геномным положением, идентифицированным [скобками] или «N» в последовательности, раскрытой в настоящем документе.

[0038] Термин «инсерционно-делеционный полиморфизм», как раскрыто в настоящем документе, относится к вставке или делеции азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности. Инсерционно-делеционный полиморфизм может быть моно-, би-, три- или тетрааллельным. В контексте фенотипического признака инсерционно-делеционный полиморфизм может быть «связанным с риском заболевания», «защитным», или ни то, ни другое. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм представлен номером «rs», который относится к регистрационному номеру эталонного кластера одного или более внесенных в реестр инсерционно-делеционных полиморфизмов в биоинформатической базе данных dbSNP на дату подачи настоящей заявки на выдачу патента, и он включен в последовательность, которая предусматривает общее число азотистых оснований от 5' до 3'. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм дополнительно может быть определен по положению вставки/делеции в последовательности из dbSNP, при этом указанное положение всегда относится к отсчету с 5'-конца последовательности плюс 1. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм определяется геномным положением в эталонном геноме и аллельному изменению. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм определяется геномным положением, идентифицированным [скобками] или «N» в последовательности, раскрытой в настоящем документе.

[0039] «Гаплотип» в контексте настоящего документа охватывает группу из одного или более генотипов, SNP или инсерционно-делеционных полиморфизмов, которые, как правило, наследуются вместе в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления гаплотип предусматривает конкретные SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм, и любой SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними.

[0040] «Неравновесное сцепление» или «LD» в контексте настоящего документа относится к неслучайной ассоциации аллелей или инсерционно-делеционных полиморфизмов в различных локусах генов в данной популяции. LD может быть

определено значением D' , соответствующим разнице между наблюдаемыми и ожидаемыми показателями частоты встречаемости аллеля или инсерционно-делеционного полиморфизма в популяции ($D = P_{ab} - P_a P_b$), которое масштабируется теоретическим максимальным значением D . LD может быть определено значением r^2 , соответствующим разнице между наблюдаемыми и ожидаемыми показателями связанной с риском частоты встречаемости в популяции ($D = P_{ab} - P_a P_b$), которое масштабируется отдельными показателями частоты встречаемости разных локусов. Согласно некоторым вариантам осуществления D' предусматривает по меньшей мере 0,20. Согласно некоторым вариантам осуществления r^2 предусматривает по меньшей мере 0,70.

[0041] Термины «лечить», «осуществление лечения» и «лечение» в контексте настоящего документа относятся к смягчению или устранению нарушения, заболевания или состояния; или одного или более из симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием; или смягчению или ликвидации причины самого нарушения, заболевания или состояния. Желательные эффекты лечения могут включать без ограничения предупреждение возникновения или рецидива заболевания, смягчение симптомов, ослабление любых прямых или опосредованных патологических последствий заболевания, предупреждение метастазирования, снижение скорости прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или облегчение течения заболевания и ремиссию или благоприятный прогноз.

[0042] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или терапевтического препарата, которое, при введении, является достаточным для предупреждения развития или смягчения до некоторой степени одного или более из симптомов нарушения, заболевания или состояния заболевания; или количеству соединения, которое является достаточным для стимуляции биологического или медицинского ответа клетки, ткани, системы, у животного или у человека, возникновения которого добивается исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0043] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или основе, таким как жидкость или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования. Компонент может быть «фармацевтически приемлемым» в контексте совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава. Он может также подходить для применения, предусматривающего контакт с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции,

иммуногенности или других проблем или осложнений, соответствующего обоснованному соотношению польза/риск. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и Handbook of Pharmaceutical Additives, 3-е издание; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

[0044] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси раскрытого в настоящем документе соединения с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция может облегчать введение соединения в организм. В данной области существует множество методик введения соединения, включая без ограничения пероральное, инъекционное, аэрозольное, парентеральное и местное введение.

[0045] Термин «воспалительное заболевание кишечника» или «IBD» в контексте настоящего документа относится к желудочно-кишечным нарушениям желудочно-кишечного тракта. Неограничивающие примеры IBD включают болезнь Крона (CD), язвенный колит (UC), неуточненный колит (IC), микроскопический колит, диверсионный колит, болезнь Бехчета и другие неоднозначные формы IBD. В некоторых случаях IBD предусматривает фиброз, фибростеноз, стриктурирующее и/или пенетрирующее заболевание, закупоривающее заболевание или заболевание, которое является рефрактерным (например, mgUC, рефрактерная CD), перианальную CD или другие осложненные формы IBD.

[0046] Неограничивающие примеры «образца» включают любой материал, из которого могут быть получены нуклеиновые кислоты и/или белки. В качестве неограничивающих примеров, такой образец включает цельную кровь, периферическую кровь, плазму крови, сыворотку крови, слюну, слизь, мочу, сперму, лимфу, мазок кала, буккальный мазок, клетки или другие биологические жидкости или ткани, включая без ограничения ткань, полученную после хирургической биопсии или хирургической резекции. Согласно различным вариантам осуществления образец предусматривает ткань из толстого отдела кишечника и/или тонкой кишки. Согласно различным вариантам осуществления образец из толстого отдела кишечника предусматривает слепую кишку, толстую кишку (восходящую ободочную кишку, поперечную ободочную кишку, нисходящую ободочную кишку и сигмовидную ободочную кишку), прямую кишку и/или анальный канал. Согласно некоторым вариантам осуществления образец из тонкой кишки предусматривает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и/или подвздошную кишку. В

качестве альтернативы, образец можно получать из первичных клеточных линий, полученных от пациента, или архивных образцов от пациента в форме законсервированных образцов или свежемороженых образцов.

[0047] Термин «биомаркер» предусматривает поддающееся измерению вещество в организме субъекта, наличие, уровень или активность которого свидетельствуют об определенном явлении (например, фенотипической экспрессии или активности; заболевании, состоянии, субклиническом фенотипе заболевания или состояния, инфекции или воздействии стимулов окружающей среды). Согласно некоторым вариантам осуществления биомаркер предусматривает ген или продукт экспрессии гена. Согласно некоторым вариантам осуществления биомаркер предусматривает цитокин (например, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TNF- α , TNF- β , IFN- α 1/- α 2, IFN- β , IFN- γ , суперсемейство TNFSF: TNF, TL1A, FasL, LIGHT, TRAIL и TWEAK). Согласно некоторым вариантам осуществления биомаркер предусматривает определенный тип клеток (например, естественные клетки-киллеры (NK), Т-клетки, эффекторные Т-клетки (Teff), регуляторные Т-клетки (Treg), В-клетки, Т-хелперные (Th) клетки, экспрессирующие антигены кластера дифференцировки (CD) клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC), антигенпредставляющие клетки (APC), моноциты, клетки Панета, гранулоциты, дендритные клетки и макрофаги).

[0048] Термин «серологический маркер» в контексте настоящего документа относится к типу биомаркера, представляющего собой антигенный ответ у субъекта, который может быть выявлен в сыворотке крови субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления серологический маркер предусматривает антитело к различным антигенам грибов. Неограничивающие примеры серологического маркера предусматривают антитело к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитело к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитело к порину С наружной мембраны *E. coli* (OmpC), антитело к *Malassezia restricta*, антитело к *Malassezia pachydermatis*, антитело к *Malassezia furfur*, антитело к *Malassezia globosa*, антитело к *Cladosporium albicans*, антитело к ламинарибиозе (ALCA), антитело к хитобиозиду (ACCA), антитело к ламинарину, антитело к хитину, антитело к pANCA, антитело к I2 и антитело к флагеллину Cbir1.

[0049] Применяемый в настоящем документе термин «микробиом» и его вариации описывает популяции и взаимодействия бактерий, грибов, простейших и вирусов, которые населяют желудочно-кишечный тракт субъекта на всем его протяжении. У страдающего от IBD субъекта может присутствовать, отсутствовать определенный микробиом, наблюдаться его избыток, уменьшение или комбинация перечисленного, в сравнении с таковым у здорового субъекта. Неограничивающие примеры бактерий, ассоциированных с

IBD, включают штаммы, субштаммы и энтеротипы *enterobacteriaceae*, *pasteurellaceae*, *fusobacteriaceae*, *neisseriaceae*, *veillonellaceae*, *gemellaceae*, *bacteriodales*, *clostridales*, *erysipelotrichaceae*, *bifidobacteriaceae*, *bacteroides*, *faecalibacterium*, *roseburia*, *blautia*, *ruminococcus*, *coprococcus*, *streptococcus*, *dorea*, *blautia*, *ruminococcus*, *lactobacillus*, *enterococcus*, *streptococcus*, *escherichia coli*, *fusobacterium nucleatum*, *haemophilus parainfluenzae* (*pasteurellaceae*), *veillonella parvula*, *eikenella corrodens* (*neisseriaceae*) и *gemella moribillum*, *bacteroides vulgatus*, *bacteroides caccae*, *bifidobacterium bifidum*, *bifidobacterium longum*, *bifidobacterium adolescentis*, *bifidobacterium dentum*, *blautia hansenii*, *ruminococcus gnavus*, *clostridium nexile*, *faecalibacterium prausnitzii*, *ruminococcus torques*, *clostridium bolteae*, *eubacterium rectale*, *roseburia intestinalis*, *coprococcus comes*, *actinomyces*, *lactococcus*, *roseburia*, *streptococcus*, *blautia*, *dialister*, *desulfovibrio*, *escherichia*, *lactobacillus*, *coprococcus*, *clostridium*, *bifidobacterium*, *klebsiella*, *granulicatella*, *eubacterium*, *anaerostipes*, *parabacteroides*, *coprobacillus*, *gordonibacter*, *collinsella*, *bacteroides*, *faecalibacterium*, *anaerotruncus*, *alistipes*, *haemophilus*, *anaerococcus*, *veillonella*, *arevotella*, *akkermansia*, *bilophila*, *sutterella*, *eggerthella*, *holdemania*, *gemella*, *peptoniphilus*, *rothia*, *enterococcus*, *pediococcus*, *citrobacter*, *odoribacter*, энтеробактерий, *fusobacterium* и *proteus*. Неограничивающие примеры вирусов, ассоциированных с IBD, включают *picovirinae*, фаг *lactococcus*, фаг *cellulophaga*, фаг *bacteroides*, C2-подобный вирус, фаг *enterococcus*, *caudovirales*, фаг *cellulophaga*, *phiCD119*-подобный вирус, фаг *croceibacter*, фаг *clostridium*, *spounavirinae*, фаг *riemerella*, лямбда-подобный фаг, фаг *bacillus*, *terenvirinae*, фаг *lactobacillus*, фаг энтеробактерий, фаг *thermoanaerobacterium*, фаг *streptococcus* и фаг *pseudomonas*. Неограничивающие примеры родов грибов, ассоциированных с IBD, включают *Malassezia*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Fusarium*, *Candida*, *Pichia*, *Saccharomyces* и *Escherichia*.

[0050] Термин «рефрактерный с медицинской точки зрения», или «рефрактерный», в контексте настоящего документа относится к безуспешности стандартного лечения в отношении индукции ремиссии заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание предусматривает раскрытое в настоящем документе воспалительное заболевание. Неограничивающий пример рефрактерного воспалительного заболевания включает рефрактерную болезнь Крона и рефрактерный язвенный колит (например, *mgUC*). Неограничивающие примеры стандартного лечения включают глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к $\alpha 4$ - $\beta 7$ (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид и Cytosin.

[0051] Термин «субъект, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF)», или «субъект, у которого не наблюдается ответ на

терапию антителами к TNF», в контексте настоящего документа относится к субъекту, у которого не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к TNF (первичное отсутствие ответа) или наблюдается потеря ответа в ходе поддерживающей терапии после успешной индукционной терапии антителами к TNF (вторичная потеря ответа). Согласно некоторым вариантам осуществления индукционная терапия антителами к TNF предусматривает 1, 2, 3, 4 или 5 доз в рамках терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления потеря ответа характеризуется повторным появлением симптомов, соответствующих обострению, после первоначального ответа на терапию антителами к TNF.

СПОСОБЫ

[0052] Заболевание или состояние

[0053] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения, диагностирования, определения прогноза или мониторинга заболевания или состояния. В некоторых случаях заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и/или фиброзирующее заболевание. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают заболевания желудочно-кишечного тракта (GI), печени, желчного пузыря и суставов. В некоторых случаях воспалительное заболевание включает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит, системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз (MS), астму, целиакию, первичный билиарный холангит (PBC) или ревматоидный артрит. Субъект может страдать от фиброза, фибростеноза или фиброзирующего заболевания, либо изолированного, либо в сочетании с воспалительным заболеванием. Иллюстративное фиброзирующее заболевание представляет собой первичный склерозирующий холангит (PSC).

[0054] В некоторых случаях заболевание или состояние является рефрактерным, что относится к свойству заболевания или состояния, при котором наблюдается безуспешность стандартного лечения в отношении индукции ремиссии заболевания или состояния. Неограничивающие примеры рефрактерного воспалительного заболевания включают рефрактерную болезнь Крона и рефрактерный с медицинской точки зрения язвенный колит (например, mUC). Неограничивающие примеры стандартного лечения включают глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид и Cytosin. В некоторых случаях рефрактерное заболевание или состояние характеризуется

усугублением колита, воспаления, фиброза, фибростеноза, образования стриктур, пенетрации, закупоривания или другого осложнения заболевания GI-тракта.

[0055] Субъект

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения, диагностирования, определения прогноза или мониторинга заболевания или состояния. В некоторых случаях субъектом является млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предусматривает мышь, крысу, морскую свинку, кролика, шимпанзе или сельскохозяйственное животное. В некоторых случаях субъектом является человек. В некоторых случаях у субъекта диагностировано раскрытое в настоящем документе заболевание или состояние. Неограничивающие способы диагностики с использованием существующих в настоящее время индексов и шкал оценки включают применение индекса активности болезни Крона (CDAI), индекса активности язвенного колита (UCDAI), руководств Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO), сбора информации от пациентов путем анкетирования (PRO-2), индекса Харви-Брэдшоу, индекса Ван Хиса, индекса активности перианальной болезни Крона (PDAI), индекса Рахмилевича, шкалы Клиники Мейо, индекса Пауэлл-Така, простого клинического индекса активности колита, получаемого путем опроса пациентов (P-SCCAI), индекса Лихтигера, индекса Сео, анкеты для оценки воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ), индекса активности IBD Манитобского университета, эндоскопического индекса тяжести болезни Крона (CDEIS), простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD), шкалы Льюиса (капсульная эндоскопия), шкалы Рутгирта и монреальской классификации, и анкеты для оценки IBD. В некоторых случаях у субъекта не диагностировано заболевание или состояние. В некоторых случаях субъект страдает от симптома, связанного с раскрытым в настоящем документе заболеванием или состоянием (например, боли в животе, спазмов, диареи, ректального кровотечения, лихорадки, потери массы, утомляемости, потери аппетита, дегидратации и недоедания, анемии или язвы).

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен действию токсических эффектов тиопурина, или у него имеется предрасположенность к этому, или имеется заболевание, вызванное токсическими эффектами тиопурина, или наблюдается предрасположенность к такому заболеванию (как, например, панкреатит или лейкопения). Согласно дополнительным вариантам осуществления предусматривается, что у субъекта не наблюдается ответ на стандартное лечение, или предполагается, что у него не будет наблюдаться такого ответа (например, на терапию антителами к TNF-альфа, терапию

антителами к а4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид или Cytoxin). В некоторых случаях у субъекта не наблюдается ответ на указанную индукционную терапию. В некоторых случаях у субъекта наблюдается потеря ответа на указанное стандартное лечение по истечении некоторого периода времени в ходе лечения.

[0058] Рецептор 1 интерлейкина 18 (IL18R1)

[0059] Рецептор 1 интерлейкина 18 (IL18R1) (UniProtKB: Q13478), кодируемый геном *IL18R1* (Entrez Gene: 8809), представляет собой рецептор цитокина, который принадлежит к семейству рецепторов интерлейкина 1. Этот рецептор специфически связывает интерлейкин 18 (IL18) и является необходимым для IL18-опосредованной сигнальной трансдукции. Сообщается, что IFN-альфа и IL12 индуцируют экспрессию этого рецептора в NK- и Т-клетках. Этот ген, вместе с четырьмя другими членами семейства рецепторов интерлейкина 1, включая IL1R2, IL1R1, ILRL2 (IL-1Rrp2) и IL1RL1 (T1/ST2), образуют генный кластер на хромосоме 2q.

[0060] В настоящем документе раскрыты генотипы, предусматривающие один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP или инсерционно-делеционных полиморфизмов (вставка/делеция) в генном локусе IL18R1 (например, связанный с риском заболевания генотип IL18R1), в соответствии со следующими вариантами осуществления:

1. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в генном локусе IL18R1.

2. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 1, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066,

rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140 и rs1362348, или SNP и/или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, или их комбинацию.

3. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13001325.

4. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420101.

5. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12479210.

6. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs950880.

7. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13020553.

8. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13019081.

9. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12712141.

10. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2287037.

11. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420102.

12. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12466380.

13. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1997467.

14. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1558619.

15. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420088.

16. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12999364.

17. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4142132.

18. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12987977.

19. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11690443.

20. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1362350.

21. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12996505.

22. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs873022.

23. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs974389.

24. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771177.

25. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3732129.

26. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17026974.

27. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6706844.

28. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13020793.

29. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11685480.

30. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1558622.

31. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10183388.

32. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12712135.

33. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10189711.

34. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11685424.

35. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10189202.

36. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10191914.

37. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11123918.

38. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1968171.

39. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6733174.

40. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs59247511.

41. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1558620.

42. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622.

43. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12998521.

44. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13017455.

45. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1362349.

46. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11123923.

47. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10190555.

48. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1035127.

49. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027087.

50. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2080289.

51. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851570.

52. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027060.

53. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12712145.

54. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420098.

55. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3732123.

56. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2287034.

57. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3860444.

58. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3821203.

59. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs56258475.

60. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2270298.

61. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851006.

62. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6710885.

63. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1568681.

64. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2241117.

65. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027037.

66. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2270297.

67. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6753717.

68. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3755274.

69. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027071.

70. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6750020.

71. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027006.

72. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11683700.

73. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2058622.

74. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851007.

75. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3732126.

76. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1807782.

77. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12469506.

78. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851575.

79. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771172.

80. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11465633.

81. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1135354.

82. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1558627.

83. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs55927292.

84. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771171.

85. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13015714.

86. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2160202.

87. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs55883125.

88. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs2041740.

89. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1035130.

90. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420103.

91. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs67723747.

92. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6543116.

93. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs55664618.

94. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851005.

95. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17027056.

96. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420089.

97. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs62152661.

98. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1420095.

99. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs56030066.

100. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs62152714.

101. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17696376.

102. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12105808.

103. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs78248680.

104. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs56151044.

105. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs62152662.

106. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs17651485.

107. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771170.

108. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11123926.

109. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs76721133.

110. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4988955.

111. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs9807962.

112. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs9808453.

113. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs13424006.

114. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11695627.

115. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771166.

116. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs10173193.

117. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs11465575.

118. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs4851566.

119. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs9308857.

120. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1974675.

121. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs6751967.

122. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs3771162.

123. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs56386507.

124. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1997466.

125. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs12712140.

126. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1362348.

127. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных в таблице 1.

128. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 127, где один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов ассоциированы с образованием стриктур.

129. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 128, где образование стриктур ограничено тонкотолстокишечной областью кишечника.

130. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных в таблице 2.

131. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 130, где один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов ассоциированы с риском развития у субъекта морфологических дефектов клеток Панета подвздошной кишки.

132. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных в таблице 3.

133. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных в таблице 4.

134. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных в таблице 5.

135. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов из SNP, перечисленных на фиг. с 1A по фиг. 1QQQQQQQ.

136. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий один или более SNP или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ними.

137. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

138. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

139. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

140. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

141. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

142. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

143. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

144. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, предусматривающий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов.

145. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

146. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

147. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0

148. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 1.

149. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 2.

150. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 3.

151. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 4.

152. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 5.

153. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 6.

154. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает SEQ ID NO: 7.

155. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 1498, где «N» в пределах SEQ ID NO: 1 предусматривает «A» или «G».

156. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 149, где «N» в пределах SEQ ID NO: 2 предусматривает «A» или «G».

157. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 150, где «N» в пределах SEQ ID NO: 3 предусматривает «C» или «T».

158. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 151, где «N» в пределах SEQ ID NO: 4 предусматривает «A» или «G».

159. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 152, где «N» в пределах SEQ ID NO: 5 предусматривает «A» или «G».

160. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 153, где «N» в пределах SEQ ID NO: 6 предусматривает «A» или «G».

161. Связанный с риском заболевания генотип IL18R1 согласно варианту осуществления 154, где «N» в пределах SEQ ID NO: 7 предусматривает «A» или «G».

[0061] Связи с клиническим и субклиническим фенотипом

[0062] В некоторых случаях наличие или отсутствие SNP и/или инсерционно-делеционный полиморфизм у субъекта ассоциировано с конкретным фенотипом (например, заболеванием или состоянием) или субклиническим фенотипом, таким как описанные в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает определение того, наблюдается ли у субъекта аллель, ассоциированный с заболеванием или состоянием («аллель, связанный с риском заболевания»). Неограничивающие примеры клинических фенотипов включают воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит (например, UC, при котором поражается весь толстый отдел кишечника), проктит (например, воспаление прямой кишки), ирит (например, воспаление радужной оболочки), тромбоз (например, образование кровяного сгустка внутри кровеносного сосуда), увеит (например, воспаление глаза, сосудистой оболочки глаза), спондилит (например, воспаление спинного мозга), формы артралгии (например, воспаление суставов), узловатую эритему, перианальную болезнь Крона (pCD), псориаз (например, воспаление кожи), астму, целиакию, первичный билиарный холангит и язвы в ротовой полости. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с IBD. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с CD. В некоторых случаях раскрытый в

настоящем документе SNP ассоциирован с UC. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с MS. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с PSC. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с панколитом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с проктитом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с иритом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с тромбозом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с увеитом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован со спондилитом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с формами артралгии. В некоторых случаях артралгия предусматривает ревматоидный артрит (RA). В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с узловатой эритемой. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с pCD. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с псориазом. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с язвами в ротовой полости. В некоторых случаях SNP ассоциирован с клиническим фенотипом (например, одним из раскрытых в настоящем документе заболеваний) в конкретном участке кишечника. В некоторых случаях указанный участок предусматривает подвздошную кишку, тонкотолстокишечную или толстокишечную область кишечника или их комбинацию.

[0063] В настоящем документе раскрыты SNP, ассоциированные с субклиническим фенотипом раскрытого в настоящем документе заболевания или нарушения. Субклинический фенотип может представлять собой определенное диагностируемое заболевание или состояние или критерий оценки прогрессирования заболевания, который является характеристикой тяжелых или нетипичных форм заболевания. Неограничивающие примеры субклинических фенотипов IBD включают без ограничения нестриктурирующее заболевание, стриктурирующее заболевание, стриктурирующее и пенетрирующее заболевание, время до первого хирургического вмешательства, время до второго хирургического вмешательства, морфологические признаки клеток Панета и отсутствие ответа или потеря ответа на один или более стандартных видов терапии. Неограничивающие примеры стандартной терапии воспалительного заболевания включают глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид и Cytosin. В некоторых случаях SNP ассоциирован с отсутствием ответа или потерей ответа на терапию антителами к TNF. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие в полученном у субъекта образце одного или более SNP является признаком того, что у субъекта не

наблюдается ответ или будет наблюдаться потеря ответа на терапию антителами к TNF. Морфологические фенотипы клеток Панета определяли с применением классификации, изложенной в VanDussen *et al.*, “Genetic Variants Synthesize the Produce Paneth Cell Phenotypes That Define Subtypes of Crohn’s Disease,” *Gastroenterology* 2014; 146:200-209.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты SNP, ассоциированные с определенным временем до первого хирургического вмешательства и/или временем до второго хирургического вмешательства. Время до первого хирургического вмешательства и время до второго хирургического вмешательства представляют собой субклинические фенотипы, применяемые для идентификации субъектов, подверженных риску развития тяжелых форм заболевания. В контексте воспалительного заболевания кишечника время до первого хирургического вмешательства может представлять собой время с момента возникновения симптома воспалительного заболевания кишечника до хирургического вмешательства. Время до первого хирургического вмешательства может представлять собой время с момента первой постановки диагноза IBD до момента первого хирургического вмешательства. Время до второго хирургического вмешательства может представлять собой время с момента первого хирургического вмешательства до момента второго хирургического вмешательства. Первое и/или второе хирургическое вмешательство могут предусматривать хирургическое вмешательство в отношении по меньшей мере части желудочно-кишечного тракта субъекта. Неограничивающие варианты хирургического вмешательства включают резекцию кишечника, колэктомию, операцию в перианальной области и стриктуропластику. Симптом может представлять собой симптом, описанный в настоящем документе. Часть желудочно-кишечного тракта может быть выбрана из ануса, толстой кишки, толстого отдела кишечника, тонкой кишки, желудка и пищевода.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты SNP, которые ассоциированы с более быстрым прогрессированием до хирургического вмешательства, по сравнению с таковым у индивидуума, у которого нет таких SNP. Более быстрое прогрессирование до хирургического вмешательства свидетельствует о наличии заболевания с осложнениями, зачастую резистентного к терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие в полученном у субъекта образце одного или более SNP является признаком того, что у субъекта имеется или разовьется заболевание с осложнениями, характеризующееся более быстрым прогрессированием до первого и/или второго хирургического вмешательства. «Первое хирургическое вмешательство», как раскрыто в настоящем документе, относится к первому хирургическому лечению (например, колэктомии или резекции) у субъекта описанного в

настоящем документе заболевания или нарушения. «Второе хирургическое вмешательство» в контексте настоящего документа относится ко второму хирургическому лечению того же заболевания или нарушения у субъекта. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с первым определенным промежутком времени с момента возникновения первого симптома воспалительного заболевания кишечника до первого хирургического вмешательства. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с первым определенным промежутком времени с момента постановки диагноза «воспалительное заболевание кишечника» до первого хирургического вмешательства. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с промежутком времени от определенного возраста до первого хирургического вмешательства. Первый промежуток времени может составлять от около одного года до около пятнадцати лет. Первый промежуток времени может составлять от около двух лет до около двадцати лет. Первый промежуток времени может составлять от около четырех лет до около десяти лет. Первый промежуток времени может составлять от около четырех лет до около восьми лет. В некоторых случаях время до первой колэктомии у субъекта с mUC составляет менее 60 месяцев.

[0066] В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован со вторым промежутком времени с момента первого хирургического вмешательства до второго хирургического вмешательства. Второй промежуток времени может составлять от около одного года до около пятнадцати лет. Второй промежуток времени может составлять от около двух лет до около двадцати лет. Второй промежуток времени может составлять от около четырех лет до около десяти лет. Второй промежуток времени может составлять от около четырех лет до около восьми лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, у которых имеется аллель, связанный с риском заболевания, может составлять от около трех лет до около девяти лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, у которых имеется аллель, связанный с риском заболевания, может составлять от около четырех лет до около восьми лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, у которых имеется аллель, связанный с риском заболевания, может составлять от около трех лет до около семи лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, у которых имеется аллель, связанный с риском заболевания, может составлять около семи лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, гомозиготных по минорному аллелю, не связанному с риском заболевания, может составлять около десяти лет. Время до первого хирургического вмешательства для пациентов, гомозиготных по минорному аллелю, не связанному с риском заболевания, может составлять более чем около десяти лет. Время до

первого хирургического вмешательства для пациентов, гомозиготных по минорному аллелю, не связанному с риском заболевания, может составлять по меньшей мере около десяти лет.

[0067] Связь с серологическими маркерами

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты SNP, ассоциированные с экспрессией серологических маркеров. В некоторых случаях наличие в полученном у субъекта образце одного или более SNP является признаком того, что у субъекта имеется или разовьется заболевание или состояние или подтип заболевания или состояния, ассоциированные с присутствием микробиома. Неограничивающие примеры серологических маркеров включают антитело к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитело к ламинарибиозиду (ALCA), антитело к хитобиозиду (ACCA), антитело к маннобиозиду (AMCA), антитело к ламинарину (антитело к L) и антитело к хитину (антитело к C), антитело к порину C наружной мембраны (антитело к OmpC), антитело к флагеллину Cbir1 и антитело к I2 и аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA). В некоторых случаях связь между SNP и ассоциированным серологическим маркером и раскрытым в настоящем документе воспалительным заболеванием или состоянием сильнее, чем связь между SNP отдельно. В некоторых случаях наличие серологического маркера в комбинации с SNP является прогностическим признаком воспалительного заболевания или состояния.

[0069] В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован со стриктурирующим заболеванием, пенетрирующим заболеванием или комбинацией стриктурирующего и пенетрирующего заболевания. Образование стриктур может быть описано как наличие стриктуры или области сужения просвета кишечника. Сриктура может предусматривать рубцовую ткань. В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе SNP ассоциирован с пенетрацией. Пенетрация может быть описана как наличие свища. Свищ может возникать между отделами кишечника или между кишечником и кожей. В некоторых случаях SNP ассоциирован со стриктурирующим, пенетрирующим и/или стриктурирующим и пенетрирующим заболеванием, локализованными в подвздошной кишке, толстой кишке или тонкотолстокишечной области кишечника. В некоторых случаях SNP ассоциирован с рефрактерным с медицинской точки зрения заболеванием, характеризующимся безуспешностью стандартного лечения в отношении индукции ремиссии заболевания у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание предусматривает раскрытое в настоящем документе воспалительное заболевание. Неограничивающий пример рефрактерного воспалительного заболевания включает рефрактерную болезнь Крона и рефрактерный язвенный колит (mgUC).

[0070] Локусы количественных признаков экспрессии

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты генотипы, предусматривающие один или более SNP, ассоциированные с повышением или снижением экспрессии eQTL. В некоторых случаях SNP находится в локусе количественных признаков экспрессии (eQTL). Локусы количественных признаков экспрессии представляют собой геномные локусы, которые влияют на экспрессию мРНК или белка. В некоторых случаях SNP в eQTL приводит в результате к повышению уровня экспрессии IL18R1. В некоторых случаях SNP в eQTL приводит в результате к снижению уровня экспрессии IL18R1. В некоторых случаях eQTL представляет собой локальный eQTL, например, в пределах генного локуса. В некоторых случаях eQTL представляет собой отдаленный eQTL, например, за пределами генного локуса. В некоторых случаях eQTL находится на другой хромосоме, чем локус IL18R1, при этом в настоящем документе он называется транс-eQTL. В некоторых случаях eQTL находится на той же хромосоме, что и локус IL18R1, при этом в настоящем документе он называется цис-eQTL. В некоторых случаях цис-ген предусматривает ген, представленный на фиг. с 1А по фиг. 1QQQQQQQ.

[0072] В некоторых случаях цис-ген предусматривает один или более из генов киназы 4 киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (*MAP4K4*), рецептора 1, подобного рецептору интерлейкина 1 (*IL1RL1*), трансмембранного белка 182 (*TMEM182*) и акцессорного белка рецептора интерлейкина 18 (*IL18RAP*). В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии MAP4K4. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL1RL1. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии TMEM182. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL18RAP. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии MAP4K4. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL1RL1. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии TMEM182. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL18RAP. В некоторых случаях «повышение» или «снижение» относится к уровню цис-гена в эталонной популяции. В некоторых случаях эталонная популяция представляет собой «контрольную» группу здоровых индивидуумов.

[0073] В некоторых случаях eQTL не является тканеспецифическим. В некоторых случаях eQTL является тканеспецифическим. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани прямой кишки. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани

анальной области. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани толстой кишки. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани тонкой кишки. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани кишечника. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани желудка. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы предусматривают анализ в отношении наличия или выявления SNP в eQTL ткани пищевода. QTL-картирование можно осуществлять с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), стандартного интервального картирования, составного интервального картирования и генеалогического картирования. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL1RL1 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии MAP4K4 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии TMEM182 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL18RAP в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL1RL1 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии MAP4K4 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии TMEM182 в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL18RAP в ткани тонкой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL1RL1 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии MAP4K4 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии TMEM182 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL18RAP в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL1RL1 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии MAP4K4 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии TMEM182 в ткани толстой кишки. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL18RAP в ткани толстой кишки.

[0074] Комбинация eQTL и связи между SNP и IBD может обеспечить возможность определения того, каким образом экспрессия гена соотносится с риском заболевания. В качестве неограничивающего примера, rs1921622 относится как к eQTL, так и к связи со

стриктурирующим заболеванием с признаками пенетрирующего заболевания, в толстой кишке у субъектов с CD. eQTL демонстрирует, что основной аллель ассоциирован с повышением уровня экспрессии ($Cis_Beta = 0,04961$; значение $eqt1_p = 0,01669$) мРНК MAP4K4 в ткани тонкого кишечника, а вышеупомянутая связь демонстрирует, что основной аллель ассоциирован с риском стриктурирующего заболевания с признаками пенетрирующего заболевания, в толстой кишке у субъектов с CD. В других случаях основной или минорный аллель могут соответствовать снижению уровня экспрессии гена, а минорный аллель может являться аллелем, связанным с риском заболевания.

[0075] Способ выявления

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы выявления наличия, отсутствия или уровня генотипа (например, связанного с риском заболевания генотипа IL18R1) или биомаркера в полученном у субъекта образце. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы выявления являются пригодными для диагностики, определения прогноза, мониторинга в отношении прогрессирования заболевания, подбора лечения, мониторинга лечения и/или лечения раскрытого в настоящем документе воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона, язвенного колита и т. д.).

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления способы выявления наличия, отсутствия или уровня генотипа или биомаркера в полученном у субъекта образце включают выявление последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает денатурированную молекулу ДНК или ее фрагмент. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает ДНК, выбранную из: геномной ДНК, вирусной ДНК, митохондриальной ДНК, плазмидной ДНК, амплифицированной ДНК, кольцевой ДНК, циркулирующей ДНК, внеклеточной ДНК или экзосомальной ДНК. В некоторых случаях ДНК представляет собой одонитевую ДНК (ssDNA), двунитевую ДНК, денатурированную двунитевую ДНК, синтетическую ДНК и их комбинации. Кольцевая ДНК может быть расщеплена или фрагментирована. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает рибонуклеиновую кислоту (РНК). В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает фрагментированную РНК. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает частично разрушенную РНК. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает микроРНК или ее часть. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает молекулу РНК или

фрагментированную молекулу РНК (РНК-фрагменты), выбранную из: микроРНК (miRNA), пре-miRNA, прай-miRNA, мРНК, пре-мРНК, вирусной РНК, виридной РНК, вирусоидной РНК, кольцевой РНК (circRNA), рибосомальной РНК (рРНК), транспортной РНК (тРНК), пре-тРНК, длинной некодирующей РНК (lncRNA), малой ядерной РНК (мяРНК), циркулирующей РНК, внеклеточной РНК, экзосомальной РНК, экспрессируемой вектором РНК, РНК-транскрипта, синтетической РНК и их комбинаций.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе генотип или биомаркер выявляют путем подвергания полученного у субъекта образца анализу на основе выявления нуклеиновых кислот. В некоторых случаях анализ на основе выявления нуклеиновых кислот предусматривает количественную полимеразную цепную реакцию (qPCR), гель-электрофорез (включая, например, нозерн-блот или саузерн-блот), иммунохимический анализ, *in situ* гибридизацию, как, например, флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH), цитохимический анализ или секвенирование. Согласно некоторым вариантам осуществления методика секвенирование предусматривает секвенирование нового поколения. Согласно некоторым вариантам осуществления способы включают гибридизационный анализ, такой как qPCR с флуорогенными зондами (например, с использованием TaqMan™, SYBR green, SYBR green I, SYBR green II, SYBR gold, бромистого этидия, метиленового синего, пиронина Y, DAPI, акридинового оранжевого, Blue View или фикоэритрина), который включает реакцию амплификации нуклеиновых кислот с использованием пары специфических праймеров и гибридизацию амплифицированных зондов на основе нуклеиновых кислот, предусматривающих выявляемый фрагмент или молекулу, специфическую в отношении целевой последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты в qPCR-анализе составляет от около 5 до около 30 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет по меньшей мере около 5 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет не более чем около 30 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет от около 5 до около 10, от около 5 до около 15, от около 5 до около 20, от около 5 до около 25, от около 5 до около 30, от около 10 до около 15, от около 10 до около 20, от около 10 до около 25, от около 10 до около 30, от около 15 до около 20, от около 15 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 25, от около 20 до около 30 или от около 25 до около 30 циклов. В случае способов TaqMan™, зонд может быть гидролизуемым зондом, предусматривающим флуорофор и гаситель, который гидролизуется ДНК-полимеразой при гибридизации с

целевой нуклеиновой кислотой. В некоторых случаях наличие целевой нуклеиновой кислоты определяется, когда число циклов амплификации для достижения порогового значения составляет менее 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 или 20 циклов. В некоторых случаях гибридизация может происходить при стандартных температурах гибридизации, например, от около 35°C до около 65°C в стандартном буфере для ПЦР.

[0079] Дополнительный иллюстративный анализ на основе выявления нуклеиновых кислот предусматривает применение зондов на основе нуклеиновых кислот, конъюгированных или иным образом иммобилизованных на грануле, многолуночном планшете или другой подложке, причем зонды на основе нуклеиновых кислот сконфигурированы с возможностью гибридизации с целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях применяют зонд на основе нуклеиновой кислоты, специфический в отношении одного или более генетических вариантов, раскрытых в настоящем документе. В некоторых случаях зонд на основе нуклеиновой кислоты, специфический в отношении SNP или SNV, предусматривает последовательность зонда на основе нуклеиновой кислоты, в достаточной степени комплементарную представляющему интерес аллелю, связанному с риском заболевания, или защитному аллелю, так что гибридизация является специфической в отношении аллеля, связанного с риском заболевания, или защитного аллеля. В некоторых случаях зонд на основе нуклеиновой кислоты, специфический в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма, предусматривает последовательность зонда на основе нуклеиновой кислоты, в достаточной степени комплементарную вставке азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности, фланкирующей вставку, так что гибридизация является специфической в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма. В некоторых случаях зонд на основе нуклеиновой кислоты, специфический в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма, предусматривает последовательность зонда, в достаточной степени комплементарную полинуклеотидной последовательности, фланкирующей делецию азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности, так что гибридизация является специфической в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма. В некоторых случаях зонд на основе нуклеиновой кислоты, специфический в отношении биомаркера, предусматривает последовательность зонда на основе нуклеиновой кислоты, в достаточной степени комплементарную полинуклеотидной последовательности биомаркера. В некоторых случаях биомаркер предусматривает транскрибированную полинуклеотидную последовательность (например, РНК, кДНК). Согласно некоторым вариантам осуществления зонд на основе нуклеиновой кислоты может представлять собой, например,

полноразмерную кДНК или ее часть, как, например, олигонуклеотид длиной по меньшей мере около 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 нуклеотидов, и достаточный для специфической гибридизации в стандартных условиях гибридизации с целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления целевую последовательность нуклеиновой кислоты иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем прогона выделенной целевой последовательности нуклеиновой кислоты через агарозный гель и переноса целевой последовательности нуклеиновой кислоты из геля на мембрану, как, например, нитроцеллюлозную мембрану. Согласно некоторым вариантам осуществления зонд(-ы) иммобилизуют на твердой поверхности, например, на ДНК-микрочипе Affymetrix и приводят зонд(-ы) в контакт с целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. Настоящее раскрытие относится к иллюстративным зондам, которые могут гибридизоваться с целевой последовательностью нуклеиновой кислоты, предусматривающей один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140 и/или rs1362348. В некоторых случаях зонд предусматривает по меньшей мере около 10 нуклеиновых кислот в пределах SEQ ID NO: 1-7 или обратно комплементарные им последовательности, включая азотистое основание, обозначенное «N». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 1 предусматривает «A» или «G». Согласно некоторым вариантам осуществления «N»

в пределах SEQ ID NO: 2 предусматривает «А» или «G». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 3 предусматривает «С» или «Т». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 4 предусматривает «А» или «G». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 5 предусматривает «А» или «G». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 6 предусматривает «А» или «G». Согласно некоторым вариантам осуществления «N» в пределах SEQ ID NO: 7 предусматривает «А» или «G».

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления термин «зонд», что касается нуклеиновых кислот, относится к любой молекуле нуклеиновой кислоты, которая способна к избирательному связыванию со специально предназначенной целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях зонды специально разработаны так, чтобы они были мечеными, например, радиоактивной меткой, флуоресцентной меткой, ферментом, хемилюминесцентной меткой, меткой, применяемой в колориметрических методах, или другими метками или маркерами, известными в данной области. В некоторых случаях флуоресцентная метка предусматривает флуорофор. В некоторых случаях флуорофор представляет собой ароматическое или гетероароматическое соединение. В некоторых случаях флуорофор представляет собой пирен, антрацен, нафталин, акридин, стильбен, бензоксазол, индол, бензиндол, оксазол, тиазол, бензтиазол, цианин, карбоцианин, салицилат, антракилат, ксантеновый краситель, кумарин. Иллюстративные ксантеновые красители включают, например, флуоресцеиновые и родаминовые красители. Флуоресцеиновые и родаминовые красители включают без ограничения 6-карбоксихлорофлуоресцеин (FAM), 2'7'-диметокси-4'5'-дихлор-6-карбоксихлорофлуоресцеин (JOE), тетрахлорофлуоресцеин (TET), 6-карбоксихлородамин (R6G), N,N,N,N'-тетраметил-6-карбоксихлородамин (TAMRA), 6-карбоксихлоро-Х-родамин (ROX). Подходящие флуоресцентные зонды также включают нафтиламиновые красители, которые имеют аминогруппу в альфа- или бета-положении. Например, нафтиламиновые соединения включают 1-диметиламинонафтил-5-сульфонат, 1-анилино-8-нафталинсульфонат и 2-п-толуидинил-6-нафталинсульфонат, 5-(2'-аминоэтил)аминонафталин-1-сульфо кислоту (EDANS). Иллюстративные кумарины включают, например, 3-фенил-7-изоцианатокумарин; акридины, такие как 9-изоцианатокридин и акридиновый оранжевый; N-(п-(2-бензоксазолил)фенил)малеимид; цианины, такие как, например, индодикарбоцианин 3 (Cy3), индодикарбоцианин 5 (Cy5), индодикарбоцианин 5.5 (Cy5.5), 3-(карбоксихлоропентил)-3'-этил-5,5'-диметилксакарбоцианин (CyA); 1H,5H,11H,15H-ксантено[2,3,4-ij: 5,6,7-i'j']дихинолизин-18-ий, 9-[2-(или 4)-[[[6-[2,5-диоксо-1-пирролидинил)окси]-6-оксогексил]амино]сульфонил]-4-(или 2)-сульфофенил]-

2,3,6,7,12,13,16,17-октагидро-внутренняя соль (TR или тexasский красный); или красители BODIPY™. В некоторых случаях зонд предусматривает FAM в качестве метки-красителя.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе генотип или биомаркер выявляют путем подвергания полученного у субъекта образца анализу на основе амплификации нуклеиновых кислот. В некоторых случаях анализ на основе амплификации предусматривает полимеразную цепную реакцию (ПЦР), qPCR, самоподдерживающуюся реакцию репликации последовательностей, систему на основе реакции транскрипционной амплификации, применение Q-бета репликазы, амплификацию по типу катящегося кольца или любую другую подходящую методику амплификации нуклеиновых кислот. Подходящую методику амплификации нуклеиновых кислот адаптируют так, чтобы происходила амплификация области последовательности нуклеиновой кислоты, предусматривающей один или более вариантов, связанных с генетическим риском, раскрытых в настоящем документе. В некоторых случаях для анализов на основе амплификации требуются праймеры. Последовательность нуклеиновой кислоты для вариантов, связанных с генетическим риском, и/или генов, известных или представленных в настоящем документе, является достаточной для того, чтобы специалист в данной области мог выбрать праймеры для амплификации любой части гена или генетических вариантов. Образец ДНК, подходящий в качестве праймера, можно получать, например, с помощью амплификации, с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР), геномной ДНК, фрагментов геномной ДНК, фрагментов геномной ДНК, лигированных с адапторными последовательностями, или клонированных последовательностей. Специалист в данной области будет использовать компьютерные программы для конструирования праймеров с требуемой специфичностью и оптимальными свойствами в отношении амплификации, такие как Oligo версии 7.0 (National Biosciences). Управляемые роботизированные системы являются пригодными для выделения и амплификации нуклеиновых кислот и могут применяться для этих целей.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления выявление биомаркера или генотипа у субъекта предусматривает секвенирование генетического материала, полученного из биологического образца от субъекта. Секвенирование можно осуществлять с использованием любой подходящей технологии секвенирования, включая без ограничения одномолекулярное секвенирование в реальном времени (SMRT), полони-секвенирование, секвенирование на основе лигирования, секвенирование путем синтеза с обратимым терминированием, секвенирование на основе обнаружения протонов, ионное полупроводниковое секвенирование, нанопоровое секвенирование, электронное секвенирование, пиросеквенирование, секвенирование по Максаму-Гилберту,

секвенирование по методу обрыва цепи (например, по Сэнгеру), +S-секвенирование или секвенирование путем синтеза. Способы секвенирования также включают секвенирование нового поколения, например, такие современные методики секвенирования, как секвенирование Illumina (например, Solexa), секвенирование Roche 454, секвенирование Ion Torrent и секвенирование SOLiD. В некоторых случаях секвенирование нового поколения включает способы высокопроизводительного секвенирования. Дополнительные способы секвенирования, доступные специалисту в данной области, также можно использовать.

[0083] В некоторых случаях число нуклеотидов, которые подлежат секвенированию, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000, 20000, 50000, 100000 или более 100000 нуклеотидов. В некоторых случаях число секвенируемых нуклеотидов находится в диапазоне от около 1 до около 100000 нуклеотидов, от около 1 до около 10000 нуклеотидов, от около 1 до около 1000 нуклеотидов, от около 1 до около 500 нуклеотидов, от около 1 до около 300 нуклеотидов, от около 1 до около 200 нуклеотидов, от около 1 до около 100 нуклеотидов, от около 5 до около 100000 нуклеотидов, от около 5 до около 10000 нуклеотидов, от около 5 до около 1000 нуклеотидов, от около 5 до около 500 нуклеотидов, от около 5 до около 300 нуклеотидов, от около 5 до около 200 нуклеотидов, от около 5 до около 100 нуклеотидов, от около 10 до около 100000 нуклеотидов, от около 10 до около 10000 нуклеотидов, от около 10 до около 1000 нуклеотидов, от около 10 до около 500 нуклеотидов, от около 10 до около 300 нуклеотидов, от около 10 до около 200 нуклеотидов, от около 10 до около 100 нуклеотидов, от около 20 до около 100000 нуклеотидов, от около 20 до около 10000 нуклеотидов, от около 20 до около 1000 нуклеотидов, от около 20 до около 500 нуклеотидов, от около 20 до около 300 нуклеотидов, от около 20 до около 200 нуклеотидов, от около 20 до около 100 нуклеотидов, от около 30 до около 100000 нуклеотидов, от около 30 до около 10000 нуклеотидов, от около 30 до около 1000 нуклеотидов, от около 30 до около 500 нуклеотидов, от около 30 до около 300 нуклеотидов, от около 30 до около 200 нуклеотидов, от около 30 до около 100 нуклеотидов, от около 50 до около 100000 нуклеотидов, от около 50 до около 10000 нуклеотидов, от около 50 до около 1000 нуклеотидов, от около 50 до около 500 нуклеотидов, от около 50 до около 300 нуклеотидов, от около 50 до около 200 нуклеотидов или от около 50 до около 100 нуклеотидов.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы выявления транскриптомной сигнатуры, связанной с риском заболевания, или транскриптомного профиля, связанного с риском заболевания, в

полученном у субъекта образце. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие, уровень или активность двух или более биомаркеров в образце определяют путем выявления транскрибированного или подвергнутого обратной транскрипции полинуклеотида или его части (например, мРНК или кДНК) целевого гена, являющегося частью транскриптомной сигнатуры, связанной с риском заболевания, или транскриптомного профиля, связанного с риском заболевания. Для выявления транскриптомной сигнатуры, связанной с риском заболевания, или транскриптомного профиля, связанного с риском заболевания, как, например, из числа таковых, раскрытых в настоящем документе, можно использовать любой подходящий способ выявления биомаркера, как, например, из числа таковых, раскрытых в настоящем документе. Транскриптомную сигнатуру, связанную с риском заболевания, или транскриптомный профиль, связанный с риском заболевания, также можно выявлять на уровне белка, с применением реагента для выявления, который позволяет выявлять белковый продукт, кодируемый мРНК биомаркера, прямо или опосредованно, например, реагентов для выявления, раскрытых в настоящем документе.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе генетический материал экстрагируют из полученного у субъекта образца, например, образца крови или сыворотки крови. Согласно определенным вариантам осуществления, в которых экстрагируют нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты экстрагируют с применением любой методики, которая не влияет негативным образом на последующий анализ. Согласно определенным вариантам осуществления в такой методике используют осаждение спиртом с применением этанола, метанола или изопропилового спирта. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют фенол, хлороформ или любую их комбинацию. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют хлористый цезий. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют ацетат натрия, калия или аммония или любую другую соль, обычно применяемую для осаждения ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике используют систему очистки нуклеиновых кислот с применением колонки или смолы, как, например, таковые, которые обычно имеются в продаже, при этом одним из неограничивающих примеров является набор для выделения бактериальной геномной ДНК GenElute, доступный от Sigma Aldrich. Согласно определенным вариантам осуществления после экстракции нуклеиновую кислоту хранят в воде, Tris-буфере или Tris-EDTA-буфере до проведения последующего анализа. Согласно иллюстративному варианту осуществления материал в виде нуклеиновой кислоты экстрагируют в воде. В некоторых случаях экстракция не предусматривают

очистку нуклеиновой кислоты. Согласно определенным вариантам осуществления РНК можно экстрагировать из клеток с применением методик экстракции РНК, включая, например, применение кислой экстракции с фенолом/гуанидинтиоцианатом (RNAzol B; Biogenesis), наборов для получения РНК RNeasy (Qiagen) или RAXgene (PreAnalytix, Швейцария).

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления способы выявления наличия, отсутствия или уровня целевого белка (например, биомаркера) в полученном у субъекта образце включают выявление активности или экспрессии белка. Целевой белок можно выявлять путем применения анализа на основе антител, в котором используют антитело, специфическое в отношении целевого белка. Согласно некоторым вариантам осуществления в способах выявления на основе антител используют антитело, которое связывается с любой областью целевого белка. Иллюстративный способ анализа предусматривает осуществление ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA). ELISA-анализ может представлять собой ELISA формата «сэндвич» или прямой ELISA. Другой иллюстративный способ анализа предусматривает одномолекулярную матрицу, например, Simoa. Другие иллюстративные способы выявления включают иммуногистохимический анализ и иммунохроматографический анализ. Дополнительные иллюстративные способы выявления целевого белка включают без ограничения гелевый электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC), тонкослойную хроматографию (TLC), гипердиффузионную хроматографию и т. д. или различные иммунологические способы, как, например, реакции преципитации в растворе или в геле, иммунодиффузию (одинарную или двойную), иммуноэлектрофорез, радиоиммунологический анализ (RIA), иммунофлюоресцентные анализы и вестерн-блоттинг. Согласно некоторым вариантам осуществления в таких способах, как вестерн-блот или иммунофлюоресцентные методики, применяют антитела или фрагменты антител для выявления экспрессируемых белков. В случае вестерн-блота и иммунофлюоресцентных методик антитело или белок могут быть иммобилизованы на твердой подложке. Подходящие твердофазные подложки или носители включают любую подложку, способную связывать антиген или антитело. Иллюстративные подложки или носители включают стекло, полистирол, полипропилен, полиэтилен, декстран, нейлон, амилазы, природные и модифицированные формы целлюлозы, полиакриламиды, габбро и магнетит.

[0087] В некоторых случаях целевой белок можно выявлять путем выявления связывания между целевым белком и партнером по связыванию целевого белка. В некоторых случаях целевой белок предусматривает IL18R1. Неограничивающие примеры

партнеров IL18R1 по связыванию включают IL18. Иллюстративные способы анализа связывания белок-белок предусматривают осуществление анализа *in vivo* или *in vitro*, или *ex vivo*. В некоторых случаях способ анализа предусматривает такой анализ, как коиммунопреципитация (ко-IP), анализ на основе соосаждения, анализ взаимодействия белков с перекрестным связыванием, анализ взаимодействия белков с переносом метки или фар-вестерн-блот, FRET-анализ, включая, например, FRET-FLIM, анализ на основе дрожжевой двухгибридной системы, BiFC или анализ с применением расщепленной люциферазы.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы выявления наличия или уровня одного или более серологических маркеров в полученном у субъекта образце. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более серологических маркеров предусматривают антитело к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитело к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитело к порину C наружной мембраны *E. coli* (OmpC), антитело к *Malassezia restricta*, антитело к *Malassezia pachydermatis*, антитело к *Malassezia furfur*, антитело к *Malassezia globosa*, антитело к *Cladosporium albicans*, антитело к ламинарибиозе (ALCA), антитело к хитобиозиду (ACCA), антитело к ламинарину, антитело к хитину, антитело к pANCA, антитело к I2 и антитело к флагеллину Cbir1. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела предусматривают иммуноглобулин A (IgA), иммуноглобулин G (IgG), иммуноглобулин E (IgE) или иммуноглобулин M (IgM), иммуноглобулин D (IgD) или их комбинацию. Для выявления наличия, отсутствия или уровня серологического маркера можно применять любой подходящий способ выявления целевого белка или биомаркера, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие или уровень одного или более серологических маркеров выявляют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), одномолекулярной матрицы (Simoa), иммуногистохимического анализа, секвенирования внутренних транскрибируемых спейсеров (ITS) или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ELISA представляет собой ELISA в отношении фиксированных лейкоцитов. Согласно некоторым вариантам осуществления ELISA представляет собой ELISA в отношении фиксированных нейтрофилов. ELISA в отношении фиксированных лейкоцитов или нейтрофилов может быть пригодным для выявления определенных серологических маркеров, как, например, таковых, описанных в Saxon et al., A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease, *J. Allergy Clin. Immunol.* 86:2; 202-210 (August 1990). Согласно некоторым вариантам осуществления единицы ELISA (EU) применяют для определения положительной реакции в отношении наличия или

уровня серологического маркера (например, положительной серологической реакции), что соответствует процентной доле стандартного или эталонного значения. Согласно некоторым вариантам осуществления стандарт предусматривает смешанную сыворотку, полученную от хорошо охарактеризованной популяции пациентов (например, с диагностированным таким же заболеванием или состоянием, что и таковое, которое имеется или предполагается у субъекта), описанных как таковые, у которых выявлена положительная серологическая реакция в отношении представляющего интерес серологического маркера. Согласно некоторым вариантам осуществления контрольное или эталонное значение предусматривает 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 EU. В некоторых случаях показатели суммы квартилей рассчитывают с применением, например, способов, описанных в Landers C J, Cohavy O, Misra R. *et al.*, Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* (2002)123:689–699.

[0089] Способы диагностики и определения прогноза

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы диагностирования заболевания или состояния у субъекта. В некоторых случаях заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и/или фиброзирующее заболевание. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают заболевания GI-тракта, печени, желчного пузыря и суставов. В некоторых случаях воспалительное заболевание включает IBD, CD, UC, системную красную волчанку (SLE) или ревматоидный артрит. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние предусматривает фиброз, фибростеноз или фиброзирующее заболевание, либо изолированные, либо в сочетании с воспалительным заболеванием. Иллюстративное фиброзирующее заболевание представляет собой PSC. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта диагностируют подтип заболевания или состояния. Неограничивающие примеры подтипов IBD включают стриктурирующее заболевание, пенетрирующее заболевание, стриктурирующее и пенетрирующее заболевание, закупоривающее заболевание, рефрактерное заболевание или другие осложненные формы IBD. В некоторых случаях у субъекта диагностируется или прогнозируется развитие одного заболевания или состояния, двух заболеваний или состояний, трех заболеваний или состояний или более.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы диагностирования заболевания или состояния у субъекта, предусматривающие: (a) получение образца у субъекта; (b) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления наличия, отсутствия или уровня одного или более

связанных с риском заболевания генотипов IL18R1; (с) диагностирование у субъекта заболевания или состояния, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие, отсутствие или определенный уровень одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 выявляют с применением одного или более способов выявления, наборов и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства и/или дополнительного средства, раскрытых в настоящем документе, при условии, что у субъекта диагностировано заболевание или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с болезнью Крона. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с воспалительным заболеванием кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с язвенным колитом.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы предсказания того, разовьется ли у субъекта заболевание или состояние, причем способ предусматривает: (а) получение образца у субъекта; (b) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления наличия, отсутствия или уровня одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1; (с) предсказание того, разовьется ли у субъекта заболевание или состояние, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие, отсутствие или определенный уровень одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 выявляют с применением одного или более способов выявления, наборов и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства и/или дополнительного средства, раскрытых в настоящем документе, при условии, что у субъекта предсказано развитие заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает антагонист IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с болезнью Крона. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском

заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с воспалительным заболеванием кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 ассоциированы с язвенным колитом.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 предусматривают SNP, представленные на фиг. с 1А по фиг. 1QQQQQQ. В некоторых случаях один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 представлены в таблицах 1-5. В некоторых случаях один или более SNP IL18R1 предусматривают rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140, и/или rs1362348 или SNP в неравновесном сцеплении с ними.

[0094] Способы определения характеристик подтипа заболевания или состояния

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы определения характеристик заболевания или состояния или подтипа заболевания или состояния. В некоторых случаях заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и/или фиброзирующее заболевание. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают заболевания GI-тракта, печени, желчного пузыря и суставов. В некоторых случаях воспалительное заболевание включает IBD, CD, UC, системную красную волчанку (SLE) или ревматоидный артрит. Согласно некоторым вариантам осуществления

заболевание или состояние предусматривает фиброз, фиброstenоз или фиброзирующее заболевание, либо изолированные, либо в сочетании с воспалительным заболеванием. Иллюстративное фиброзирующее заболевание представляет собой PSC. Неограничивающие примеры подтипов IBD включают стриктурирующее заболевание, пенетрирующее заболевание, стриктурирующее и пенетрирующее заболевание, закупоривающее заболевание, рефрактерное заболевание или другие осложненные формы IBD.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы определения характеристик заболевания или состояния или подтипа заболевания или состояния, предусматривающие: (a) получение образца у субъекта; (b) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления наличия, отсутствия или уровня одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1; (c) определение заболевания или состояния как ассоциированного по меньшей мере с одним из отсутствия образования стриктур и отсутствия пенетрации, образования стриктур и пенетрации, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие, отсутствие или определенный уровень одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 выявляют с применением одного или более способов выявления, наборов и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства и/или дополнительного средства, раскрытых в настоящем документе, при условии, что заболевание или состояние у субъекта определено как ассоциированное по меньшей мере с одним из отсутствия образования стриктур и отсутствия пенетрации, образования стриктур и пенетрации. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает модулятор IL18R1.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы определения характеристик заболевания или состояния или подтипа заболевания или состояния, предусматривающие: (a) получение образца у субъекта; (b) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления наличия, отсутствия или уровня одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1; (c) определение заболевания или состояния как ассоциированного по меньшей мере с одним из отсутствия образования стриктур и отсутствия пенетрации, образования стриктур и пенетрации, которая ограничена подвздошной кишкой, тонкотолстокишечной областью кишечника или толстой кишкой, при условии, что в полученном у субъекта образце

выявлено наличие, отсутствие или определенный уровень одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 выявляют с применением одного или более способов выявления, наборов и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства и/или дополнительного средства, раскрытых в настоящем документе, при условии, что заболевание или состояние у субъекта определено как ассоциированное по меньшей мере с одним из отсутствия образования стриктур и отсутствия пенетрации, образования стриктур и пенетрации, которая ограничена подвздошной кишкой, тонкотолстокишечной областью кишечника или толстой кишкой. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает модулятор IL18R1.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы определения характеристик заболевания или состояния или подтипа заболевания или состояния, предусматривающие: (a) получение образца у субъекта; (b) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления наличия, отсутствия или уровня одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1; (c) определение заболевания или состояния как ассоциированного с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие, отсутствие или определенный уровень одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 выявляют с применением одного или более способов выявления, наборов и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения субъекту терапевтически эффективного количества терапевтического средства и/или дополнительного средства, раскрытых в настоящем документе, при условии, что заболевание или состояние у субъекта определено как ассоциированное с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает модулятор IL18R1.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 предусматривают SNP, представленные на фиг. с 1A по фиг. 1Q. В некоторых случаях один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 представлены в таблицах 1-5. В некоторых случаях один или более SNP

IL18R1 предусматривают rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140, и/или rs1362348 или SNP в неравновесном сцеплении с ними.

[00100] Способы лечения

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния у субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств вводят субъекту отдельно (например, в виде отдельной терапии). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств вводят в комбинации с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство является терапией первой линии для заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство является терапией второй линии, третьей линии или четвертой линии для заболевания или состояния.

[00102] Терапевтическое средство

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты терапевтические средства, пригодные для лечения заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния, раскрытых в настоящем документе. Согласно

некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает модулятор, агонист и/или антагонист рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1).

[00104] Раскрытые в настоящем документе способы могут предусматривать и/или в них может использоваться терапевтическое средство или его применение, причем терапевтическое средство является эффективным для модификации экспрессии и/или активности IL18R1 (например, модулятор IL18R1). Терапевтические средства, которые модифицируют экспрессию и/или активность IL18R1, в настоящем документе также могут называться IL18R1-нацеленными средствами. В качестве альтернативы, или в дополнение, раскрытые в настоящем документе композиции, наборы и способы могут предусматривать и/или в них может использоваться терапевтическое средство или его применение, причем терапевтическое средство обеспечивает модификацию экспрессии и/или активности белка, который функционирует выше или ниже по сигнальному пути, который включает IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор IL18R1 является эффективным для повышения или запуска активности или экспрессии IL18R1 у субъекта (например, агонист или частичный агонист). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор IL18R1 является эффективным для снижения или подавления активности или экспрессии IL18R1 (например, антагонист или частичный антагонист).

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор IL18R1 представляет собой антитело, антигенсвязывающий фрагмент, средство для РНК-интерференции (RNAi), малую интерферирующую РНК (siRNA), короткую РНК, образующую шпильки (shRNA), микроРНК (miRNA), антисмысловый олигонуклеотид, пептид, пептидомиметик, малую молекулу или аптамер.

[00106] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой антагонист IL18R1. В некоторых случаях антагонист действует как обратный агонист. В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой аллостерический модулятор IL18R1. Раскрытые в настоящем документе способы могут предусматривать введение IL18R1-нацеленных средств отдельно. В других случаях раскрытые в настоящем документе способы могут предусматривать применение IL18R1-нацеленных средств вместе с другим терапевтическим средством, раскрытым в настоящем документе, пищевой терапией, природотерапией, диетотерапией или их комбинацией.

[00107] В некоторых случаях у субъекта наблюдается SNP, который ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии IL18R1, или обуславливает его. В некоторых случаях у субъекта наблюдается SNP, который ассоциирован с повышенной активностью IL18R1, или обуславливает ее. В некоторых случаях SNP ассоциирован с повышением уровня экспрессии IL18R1, или обуславливает его. В некоторых случаях SNP ассоциирован с

повышением активности IL18R1, или обуславливает ее. В таких случаях подходящим может быть применение антагониста IL18R1 для восстановления активности IL18R1 до нормального уровня, например, такового у индивидуума без IBD.

[00108] В некоторых случаях у субъекта наблюдается SNP, который ассоциирован со сниженным уровнем экспрессии IL18R1, или обуславливает его. В некоторых случаях у субъекта наблюдается SNP, который ассоциирован со сниженной активностью IL18R1, или обуславливает ее. В некоторых случаях SNP ассоциирован со снижением уровня экспрессии IL18R1, или обуславливает его. В некоторых случаях SNP ассоциирован со сниженной активностью IL18R1, или обуславливает ее. В таких случаях подходящим может быть применение агониста IL18R1 для восстановления активности IL18R1 до нормального уровня, например, такового у индивидуума без IBD.

[00109] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой низкомолекулярное лекарственное средство. В качестве неограничивающего примера, низкомолекулярное лекарственное средство может представлять собой химическое соединение. В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой высокомолекулярное лекарственное средство. Высокомолекулярные лекарственные средства обычно предусматривают пептид или нуклеиновую кислоту. В качестве неограничивающего примера, высокомолекулярное лекарственное средство может предусматривать антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела. В некоторых случаях терапевтическое средство предусматривает малую молекулу и крупную молекулу. В качестве неограничивающего примера, терапевтическое средство может предусматривать конъюгат антитела и лекарственного средства.

[00110] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой малую молекулу, которая связывает IL18R1. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает IL18R1, представляет собой агонист IL18R1. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает IL18R1, представляет собой частичный агонист IL18R1. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает IL18R1, представляет собой антагонист IL18R1. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает IL18R1, представляет собой частичный агонист IL18R1.

[00111] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой модулятор IL18R1-связывающего белка. Например, терапевтическое средство представляет собой модулятор IL18. В некоторых случаях модулятор IL18 представляет собой антитело, антигенсвязывающий фрагмент, средство для РНК-интерференции (RNAi), малую интерферирующую РНК (siRNA), короткую РНК, образующую шпильки (shRNA),

микроРНК (miRNA), антисмысловой олигонуклеотид, пептид, пептидомиметик, малую молекулу или аптамер.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист IL18R1 предусматривает полипептид IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 предусматривает белок IL18R1 человека (huIL18R1) или его гомолог. В некоторых случаях полипептид является антагонистом, агонистом или модулятором (например, аллостерическим модулятором, ортостерическим модулятором) IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 предусматривает рекомбинантный полипептид IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления белок-предшественник рекомбинантного huIL18R1 содержит SEQ ID NO: 8 (MNCRELPLTLWVLISVSTAESCTSRPHITVVEGEPFYLKHCSCSLAHEIETTTKSWYKSS GSQEHVELNPRSSSRIALHDCVLEFWPVELNDTGSYFFQMKNYTQKWKLVIRRNKHS CFTERQVTSKIVEVKKFFQITCENSYYQTLVNSTSLYKNCKKLLLENNKNPTIKKNAEFE DQGYYS CVHFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVPVLLGPKLNHVAVELGKNVRLNCS ALLNEEDVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRIMTPEGKWHASKVLRIENIGESNLNVLYN CTVASTGGTDTKSFILVRKADMADIPGHVFTRGMIIAVLILVAVVCLVTVCVIYRVLDLVL FYRHLTRRDETLTDGKTYDAFVSYLKECRPENGEENTFAVEILPRVLEKHFYKLCIFER DVVPGGAVVDEIHS LIEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRYELESGLHEALVERKIKIILIEFTPVT DFTFLPQSLKLLKSHRVLKWKADKSLSYNSRFWKNLLYLMPAKTVKPGRDEPEVLPVL SES), которая представляет собой аминокислотную последовательность белка IL18R1 человека (эталонная последовательность под номером NP_003846.1 в NCBI). Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 предусматривает рекомбинантный полипептид IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления huIL18R1 содержит аминокислотную последовательность, на около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% гомологичную SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления белок-предшественник рекомбинантного huIL18R1 содержит SEQ ID NO: 9 (MNCKKLLLENNKNPTIKKNAEFEDQGYYS CVHFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVP VLLGPKLNHVAVELGKNVRLNCSALLNEEDVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRIMTPE GKWHASKVLRIENIGESNLNVLYNCTVASTGGTDTKSFILVRKDMADIPGHVFTRGMIIA VLILVAVVCLVTVCVIYRVLDLVLFYRHLTRRDETLTDGKTYDAFVSYLKECRPENGEEN TFAVEILPRVLEKHFYKLCIFERDVVPGGAVVDEIHS LIEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRY ELESGLHEALVERKIKIILIEFTPVTDFTFLPQSLKLLKSHRVLKWKADKSLSYNSRFWKN LLYLMPAKTVKPGRDEPEVLPVLSSES), которая представляет собой аминокислотную последовательность IL18R1 человека (эталонная последовательность под номером

NP_001269328 в NCBI). Согласно некоторым вариантам осуществления huIL18R1 содержит аминокислотную последовательность, на около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% гомологичную SEQ ID NO: 9.

[00113] В некоторых случаях полипептид IL18R1 является усеченным. В некоторых случаях усечение представляет собой N-концевое удаление. В других случаях усечение представляет собой C-концевое удаление. В дополнительных случаях усечение предусматривает как N-концевое, так и C-концевое удаление. Например, усечение может представлять собой удаление по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 или более остатков либо с N-конца, либо с C-конца, или с обоих концов. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 или более остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 2 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 3 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 4 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 5 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 6 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 7 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 8 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 9 остатков. В некоторых случаях полипептид IL18R1 предусматривает N-концевое удаление по меньшей мере или около 10 остатков.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 характеризуется увеличенным временем полужизни в плазме крови. В некоторых случаях время полужизни в плазме крови по меньшей мере на 30 минут, 45 минут, 60 минут, 75 минут или 90 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 14 суток, 21 сутки, 28 суток, 30 суток или больше превышает время полужизни в плазме крови белка IL18R1 дикого типа.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 представляет собой конъюгат. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат на основе IL18R1 предусматривает полипептид IL18R1, содержащий по меньшей мере одну

аминокислоту, и конъюгирующий фрагмент, связанный по меньшей мере с 1 аминокислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна аминокислота находится со стороны N-конца (например, со стороны N-концевого остатка). Например, по меньшей мере одна аминокислота необязательно находится в пределах первых 10, 20, 30, 40 или 50 остатков с N-конца. В некоторых случаях по меньшей мере одна аминокислота находится на N-конце (т. е. по меньшей мере одна аминокислота представляет собой N-концевой остаток полипептида IL18R1). Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере одна аминокислота находится со стороны C-конца (например, со стороны C-концевого остатка). Например, по меньшей мере одна аминокислота необязательно находится в пределах первых 10, 20, 30, 40 или 50 остатков с C-конца. В некоторых случаях по меньшей мере одна аминокислота находится на C-конце (т. е. по меньшей мере одна аминокислота представляет собой C-концевой остаток полипептида IL18R1). В некоторых случаях конъюгат на основе IL18R1 характеризуется увеличенным временем полужизни в плазме крови, как, например, значениями времени полужизни, описанными в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат на основе IL18R1 является функционально активным (например, сохраняет активность). Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат на основе IL18R1 не является функционально активным (например, лишен активности). Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгирующий фрагмент предусматривает полимер, предусматривающий полиэтиленгликоль (PEG).

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид IL18R1 слит со вторым полипептидом. Согласно некоторым вариантам осуществления второй полипептид предусматривает полипептид с продолжительным временем полужизни в плазме крови, по сравнению с временем полужизни в плазме крови полипептида IL18R1. Согласно некоторым вариантам осуществления второй полипептид предусматривает антитело или фрагмент антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело или фрагмент антитела предусматривает IgG1, IgG2, IgG4, IgG3 или IgE. Согласно некоторым вариантам осуществления IgG представляет собой Fc. Согласно некоторым вариантам осуществления Fc IgG является человеческим. В некоторых случаях полипептид с продолжительным временем полужизни в плазме крови предусматривает HSA, трансферрин, мономер IgA, ретинол-связывающий белок, фактор Н, фактор XIII, С-реактивный белок, фактор IX, фибриноген, IFN-альфа, пентамерный IgM, IL-2 или тиреоглобулин.

[00117] Дозировки и пути введения

[00118] В целом, раскрытые в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтического средства путем перорального введения. Однако в некоторых

случаях способы предусматривают введение терапевтического средства путем внутривенной инъекции. В некоторых случаях способы предусматривают введение терапевтического средства в форме ректального суппозитория. В некоторых случаях способы предусматривают введение терапевтического средства путем внутривенного («i.v.») введения. Допускается, что раскрытые в настоящем документе терапевтические средства также можно вводить другими путями, такими как подкожная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрикожная инъекция, трансдермальная инъекция, перкутанное введение, интраназальное введение, внутривенная инъекция, ректальное введение, внутривенное введение или любой другой подходящий способ парентерального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пути целенаправленной доставки ближе к месту повреждения или воспаления являются более предпочтительными, чем системные пути. Пути, дозировку, моменты времени и продолжительность введения терапевтических препаратов можно корректировать. Согласно некоторым вариантам осуществления введение терапевтических препаратов осуществляется до или после появления либо острых, либо хронических симптомов, либо как одних, так и других, заболевания или состояния.

[00119] Эффективная доза и дозировка терапевтических препаратов для предупреждения или лечения раскрытого в настоящем документе заболевания или состояния определяется по наблюдаемому благоприятному ответу, связанному с заболеванием или состоянием или симптомом заболевания или состояния. Благоприятный ответ предусматривает предупреждение, смягчение, купирование или излечение заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния (например, уменьшение случаев диареи, ректального кровотечения, потери массы и размера или числа очагов поражения или стриктур кишечника, сниженная степень фиброза или фиброгенеза, сниженная степень фиброstenоза, сниженная степень воспаления). Согласно некоторым вариантам осуществления благоприятный ответ можно измерять путем выявления поддающегося измерению улучшения в отношении наличия, уровня или активности биомаркеров, транскриптомного профиля, связанного с риском заболевания, или кишечного микробиома у субъекта. «Улучшение» в контексте настоящего документа относится к сдвигу наличия, уровня или активности в сторону наличия, уровня или активности, наблюдаемых у здоровых индивидуумов (например, индивидуумов, которые не страдают от заболевания или состояния). В случаях, когда терапевтическое средство не является терапевтически эффективным или не обеспечивает достаточное смягчение заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния, можно изменять величину дозировки и/или путь введения или субъекту можно вводить дополнительное

средство, вместе с терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда пациент начинает курс лечения терапевтическим средством, пациент также прекращает второй курс лечения (например, постепенно снижая дозу).

[00120] Подходящая доза и дозировка, вводимые субъекту, определяются факторами, включающими без ограничения конкретное терапевтическое средство, статус заболевания и его тяжесть, индивидуальные особенности (например, масса, пол, возраст) нуждающегося в лечении субъекта, и их можно определять в соответствии с конкретными деталями случая, включая, например, подлежащее введению конкретное средство, путь введения, подлежащее лечению состояние и субъекта или хозяина, которого будут лечить. В целом, однако, используемые для лечения взрослого человека дозы, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 мг до 5000 мг в сутки. Согласно одному аспекту используемые для лечения взрослого человека дозы составляют от около 1 мг до около 1000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления требуемая доза обычно представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в сутки. Неограничивающие примеры эффективных дозировок для пероральной доставки терапевтического средства включают от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки и предпочтительно от около 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела в сутки. В других случаях дозировка при пероральной доставке, соответствующая эффективному количеству, составляет около 1 мг/кг и около 10 мг/кг массы тела в сутки активного вещества. Неограничивающие примеры эффективных дозировок для внутривенного введения терапевтического средства включают скорость от около 0,01 до 100 пмоль/кг массы тела/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше указанных в настоящем документе диапазонов, исходя из ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и однократные дозировки изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без ограничения активность применяемого терапевтического средства, подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, требования для отдельного субъекта, тяжесть подлежащего лечению заболевания или состояния и оценку практикующего врача.

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления введение терапевтического средства осуществляют ежечасно, один раз каждые 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 1 сутки, 2 суток,

3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или 5 лет или 10 лет. Диапазоны эффективных дозировок могут быть скорректированы исходя из ответа на лечение у субъекта. Для некоторых путей введения будут требоваться более высокие концентрации, соответствующие эффективному количеству терапевтических препаратов, чем для других путей.

[00122] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение терапевтического средства осуществляют хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью уменьшения интенсивности или другого контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния у пациента. В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента улучшается, дозу подлежащего введению терапевтического средства можно временно снижать или ее введение можно временно приостанавливать на определенный период времени (т. е. «отдых» от лекарственного средства). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность «отдыха» от лекарственного средства составляет от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток или более 28 суток. В ходе «отдыха» от лекарственного средства дозу снижают, исключительно в качестве примера, на 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. Согласно определенным вариантам осуществления дозу подлежащего введению лекарственного средства можно временно снижать или ее введение можно временно приостанавливать на определенный период времени (т. е. «изменение схемы приема лекарственного средства»). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность изменения схемы приема лекарственного средства составляет от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток или более 28 суток. В ходе периода изменения схемы приема лекарственного средства дозу снижают, исключительно в качестве примера, на 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. По прошествии подходящего промежутка времени необязательно возвращаются к нормальной схеме применения препарата.

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления после улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Затем, согласно конкретным вариантам осуществления, дозировку или частоту введения, или как одно, так и второе, снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное течение заболевания, нарушения или состояния. Однако, согласно определенным вариантам осуществления пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

[00124] Токсичность и терапевтическую эффективность таких программ лечения определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или у экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD50 и ED50. Соотношение дозы между токсичными и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он выражается как соотношение LD50 и ED50. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные на основе анализов с использованием культур клеток и исследований на животных, применяют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточных дозировок и/или терапевтически эффективной величины однократной дозировки для применения у млекопитающих, включая людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки описанного в настоящем документе терапевтического средства находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточных дозировок и/или величина однократной дозировки варьируется в пределах такого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

[00125] Дополнительные терапевтические препараты

[00126] Терапевтическое средство можно применять отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых случаях «дополнительное терапевтическое средство» в контексте настоящего документа вводят отдельно. Терапевтические средства можно вводить одновременно или последовательно. Варианты комбинированной терапии можно применять в пределах одних суток или их можно применять с интервалом в одни или более суток, недель, месяцев или лет. В некоторых случаях представленное в настоящем документе терапевтическое средство вводят в том случае, когда субъект определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию первой линии, как, например, ингибитором TNF. Такое определение можно выполнять с помощью лечения с применением терапии первой линии и отслеживания течения

заболевания и/или в рамках диагностического определения того, что у субъекта не будет наблюдаться ответ на терапию первой линии.

[00127] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает терапию антителами к TNF, например, терапию антителами к TNF α . Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает лечение второй линии по отношению к терапии антителами к TNF. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает иммунодепрессант или класс лекарственных средств, которые подавляют или снижают функцию иммунной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунодепрессант представляет собой антитело. Неограничивающие примеры терапевтических средств, представляющих собой иммунодепрессанты, включают STELARA® (устекинумаб) азатиоприн (AZA), 6-меркаптопурин (6-MP), метотрексат, циклоспорин А (CsA).

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает селективное противовоспалительное лекарственное средство или класс лекарственных средств, которые специфически нацеливаются на провоспалительные молекулы в организме. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное лекарственное средство предусматривает антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное лекарственное средство предусматривает малую молекулу. Неограничивающие примеры противовоспалительных лекарственных средств включают ENTYVIO (ведолизумаб), кортикостероиды, аминосалицилаты, месаламин, балсалазид (Colazal) и олсалазин (Dipentum).

[00129] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает терапию стволовыми клетками. Терапия стволовыми клетками может включать эмбриональные или соматические стволовые клетки. Стволовые клетки могут быть выделены из организма донора (аллогенные) или выделены из организма субъекта (аутологичные). Стволовые клетки могут представлять собой размноженные стволовые клетки жировой ткани (eASC), гемопоэтические стволовые клетки (HSC), мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (MSC) или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC), происходящие из клеток субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает Cx601/Alofisel® (дарвадстроцел).

[00130] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает малую молекулу. Малую молекулу можно

применять для лечения воспалительных заболеваний или состояний, или фибростенотического или фиброзирующего заболевания. Неограничивающие примеры малых молекул включают Otezla® (апемиласт), аликафорсен или озанимод (RPC-1063).

[00131] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает агонист TL1A, JAK1, GPR35, ADCY7, IFNG, TNFSF8, PFKFB3, SKAP2 GPR65, SPRED2, IL18RAP, GSDMB и продуктов экспрессии генов, вовлеченных в патогенез воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания. Терапевтическое средство может представлять собой аллостерический модулятор TL1A, JAK1, GPR35, ADCY7, IFNG, TNFSF8, PFKFB3, SKAP2 GPR65, SPRED2, IL18RAP, GSDMB и продуктов экспрессии генов, вовлеченных в патогенез воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания.

[00132] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает антагонист. Антагонист может предусматривать ингибитор активности или экспрессии TL1A, JAK1, GPR35, ADCY7, IFNG, TNFSF8, PFKFB3, SKAP2 GPR65, SPRED2, IL18R1, GSDMB и продуктов экспрессии генов, вовлеченных в патогенез воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания. Неограничивающие примеры ингибиторов JAK1 включают руксолитиниб (INCB018424), S-руксолитиниб (INCB018424), барицитиниб (LY3009104, INCB028050), филготиниб (GLPG0634), момелотиниб (CYT387), цердулатиниб (PRT062070, PRT2070), LY2784544, NVP-BSK805, 2HCl, тофацитиниб (CP-690550, тасоцитиниб), XL019, пакритиниб (SB1518) или ZM 39923 HCl.

[00133] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает ингибитор экспрессии или активности TL1A. В некоторых случаях ингибитор экспрессии или активности TL1A является эффективным в отношении ингибирования связывания TL1A-DR3. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор экспрессии или активности TL1A предусматривает аллостерический модулятор TL1A. Аллостерический модулятор TL1A может опосредованно влиять на эффекты TL1A в отношении DR3 или TR6/DcR3 в отношении TL1A или DR3. Ингибитор экспрессии или активности TL1A может представлять собой прямой ингибитор или непрямой ингибитор. Неограничивающие примеры ингибитора экспрессии TL1A включают ингибиторы трансляции РНК в белок TL1A, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на мРНК TNFSF15 (такие как miRNA или siRNA), эпигенетическое редактирование (как, например, целенаправленное воздействие на ДНК-связывающий домен TNFSF15 или посттрансляционные модификации гистоновых хвостов и/или молекул ДНК). Неограничивающие примеры ингибитора активности TL1A

включают антагонисты рецепторов TL1A (DR3 и TR6/DcR3), антагонисты антигена TL1A и антагонисты продуктов экспрессии генов, вовлеченных в развитие TL1A-опосредованного заболевания. Антагонисты, как раскрыто в настоящем документе, могут включать без ограничения антитело к TL1A, TL1A-связывающий фрагмент антитела или малую молекулу. Малая молекула может представлять собой малую молекулу, которая связывается с TL1A или DR3. Антитело к TL1A может быть моноклональным или поликлональным. Антитело к TL1A может быть гуманизированным или химерным. Антитело к TL1A может представлять собой слитый белок. Антитело к TL1A может представлять собой блокирующее антитело к TL1A. Блокирующее антитело блокирует связывание между двумя белками, например, лигандом и его рецептором. Следовательно, TL1A-блокирующее антитело включает антитело, которое препятствует связыванию TL1A с рецепторами DR3 или TR6/DcR3. Согласно неограничивающему примеру, TL1A-блокирующее антитело связывается с DR3. Согласно другому примеру, TL1A-блокирующее антитело связывается с DcR3. В некоторых случаях антитело к TL1A представляет собой антитело к TL1A, которое специфически связывается с TL1A.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает ингибитор экспрессии или активности CD30L. Ингибитор экспрессии или активности CD30L может представлять собой прямой ингибитор или непрямой ингибитор. Неограничивающие примеры ингибитора экспрессии CD30L включают ингибиторы трансляции РНК в белок TL1A, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на мРНК (такие как miRNA или siRNA), эпигенетическое редактирование (как, например, целенаправленное воздействие на ДНК-связывающий домен CD30L или посттрансляционные модификации гистоновых хвостов и/или молекул ДНК). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор CD30L представляет собой антитело к CD30L. Антитело к CD30L может быть моноклональным или поликлональным. Антитело к CD30L может быть гуманизированным или химерным.

[00135] В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство предусматривает введение субъекту активного средства, которое модулирует активность или экспрессию CARD9. Согласно различным вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии CARD9 предусматривает антитело к CARD9, малую молекулу, прямой ингибитор CARD9, непрямой ингибитор CARD9, аллостерический модулятор CARD9, антитело к CARD9 или фрагмент антитела, антитело или фрагмент антитела, которые специфически связываются с Rubicon, антитело, или фрагмент антитела, к белку 62, содержащему трехсторонний мотив (TRIM62), антитело или фрагмент антитела, которые специфически связываются с белком 10, ассоциированным с CLL из В-

клеток/лимфой (BCL10), ингибитор взаимодействия CARD9-Rubicon, ингибитор взаимодействия CARD9-белок 62, содержащий трехсторонний мотив (TRIM62), ингибитор взаимодействия CARD9-белок 10, ассоциированный с CLL из В-клеток/лимфой (BCL10), малую молекулу, которая специфически связывает CARD9, малую молекулу, которая специфически связывается с Rubicon, малую молекулу, которая специфически связывается с белком 62, содержащим трехсторонний мотив (TRIM62), малую молекулу, которая специфически связывается с белком 10, ассоциированным с CLL из В-клеток/лимфой (BCL10), ингибитор взаимодействия CARD9-Rubicon, ингибитор взаимодействия CARD9-белок 62, содержащий трехсторонний мотив (TRIM62), ингибитор взаимодействия белок 10, ассоциированный с CLL из В-клеток/лимфой (BCL10)-CARD9 или их комбинацию. Согласно некоторым другим вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии CARD9 предусматривает низкомолекулярный ингибитор BRD5529, BRD4203, BRD8991, BRD4098 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CARD9 распознает весь белок CARD9. Согласно другим вариантам осуществления антитело к CARD9 распознает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от всего белка CARD9. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор CARD9 предусматривает терапию стволовыми клетками. Терапия стволовыми клетками может включать эмбриональные или соматические стволовые клетки. Стволовые клетки могут быть выделены из организма донора (аллогенные) или выделены из организма субъекта (аутологичные). Стволовые клетки могут представлять собой размноженные стволовые клетки жировой ткани (eASC), гемопоэтические стволовые клетки (HSC), мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (MSC) или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC), происходящие из клеток субъекта.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает введение субъекту антитела или фрагмента антитела, малой молекулы, аллостерического модулятора, агониста, антагониста, прямого модулятора Dectin-1A, непрямого модулятора Dectin-1A или их комбинации. Согласно другим вариантам осуществления препарат представляет собой ингибитор рецепторов, подобных лектину С-типа. Согласно различным вариантам осуществления агонистом является растворимый агонист β -глюкан ламинарин. Согласно различным другим вариантам осуществления антагонистом является растворимый антагонист β -глюкан ламинарин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело связывается с рецепторами, подобными лектину С-типа. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к Dectin-1 распознает весь белок Dectin-1. Согласно другим вариантам

осуществления антитело к Dectin-1 распознает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от всего белка Dectin-1A. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор Dectin-1A предусматривает терапию стволовыми клетками. Терапия стволовыми клетками может включать эмбриональные или соматические стволовые клетки. Стволовые клетки могут быть выделены из организма донора (аллогенные) или выделены из организма субъекта (аутологичные). Стволовые клетки могут представлять собой размноженные стволовые клетки жировой ткани (eASC), гемопоэтические стволовые клетки (HSC), мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (MSC) или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC), происходящие из клеток субъекта.

[00137] В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство предусматривает введение субъекту антимикотика. В некоторых случаях антимикотик предусматривает активное средство, которое ингибирует рост гриба. В некоторых случаях антимикотик предусматривает активное средство, которое уничтожает гриб. Согласно некоторым вариантам осуществления антимикотик предусматривает полиен, азол, эхинокандин, флуцитозин, аллиламин, толнафтат или гризеофульвин или их комбинацию. Согласно другим вариантам осуществления азол предусматривает триазол, имидазол, клотримазол, кетоконазол, итраконазол, терконазол, оксиконазол, миконазол, эконазол, тиоконазол, вориконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, прамиконазол, равуконазол или позаконазол. Согласно некоторым другим вариантам осуществления полиен предусматривает амфотерицин В, нистатин или натамицин. Согласно еще одним вариантам осуществления эхинокандин предусматривает каспофунгин, анидулафунгин или микафунгин. Согласно различным другим вариантам осуществления аллиламин предусматривает нафтифин или тербинафин.

[00138] Фармацевтическая композиция

[00139] Фармацевтическая композиция в контексте настоящего документа относится к смеси терапевтического средства с другими химическими компонентами (т. е. фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, вспомогательные вещества, связующие средства, наполнители, суспендирующие средства, ароматизаторы, подсластители, средства для улучшения распадаемости таблеток, диспергирующие средства, поверхностно-активные вещества, смазывающие средства, красители, разбавители, солюбилизаторы, увлажняющие средства, пластификаторы, стабилизаторы, усилители всасывания, смачивающие средства, антивспенивающие средства, антиоксиданты, консерванты или одна или более их комбинаций. Необязательно композиции включают два или более терапевтических средств (например, одно или более

терапевтических средств и одно или более дополнительных средств), как обсуждается в настоящем документе. При реализации на практике способов лечения или применения, представленных в настоящем документе, терапевтически эффективные количества описанных в настоящем документе терапевтических средств вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, у которого наблюдаются подлежащие лечению заболевание, нарушение или состояние, например, воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и/или фиброзирующее заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления млекопитающее является человеком. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого терапевтического средства и других факторов. Терапевтические средства можно применять по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в виде компонентов смесей.

[00140] Описанные в настоящем документе фармацевтические составы вводят субъекту с помощью соответствующих путей введения, включая без ограничения внутривенный, внутриартериальный, пероральный, парентеральный, буккальный, местный, трансдермальный, ректальный, внутримышечный, подкожный, внутрикостный, трансмукозальный, ингаляционный или внутрибрюшинный пути введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают без ограничения водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, дисперсии липосом, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстрорастворимые составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы, состоящие из множества частиц, и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[00141] Фармацевтические композиции, включающие терапевтическое средство, производятся обычным способом, таким как, исключительно в качестве примера, с помощью стандартных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, заключения в оболочку или прессования.

[00142] Фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере терапевтическое средство в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты, или в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, описанные в настоящем документе способы и фармацевтические композиции

включают применение *N*-оксидов (если уместно), кристаллических форм, аморфных фаз, а также активных метаболитов таких соединений с таким же типом активности. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтические средства находятся в несольватированной форме или в сольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. д. Сольватированные формы терапевтических средств также считаются раскрытыми в настоящем документе.

[00143] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство существует в виде таутомера. Все таутомеры включены в объем представленных в настоящем документе средств. Таким образом, следует понимать, что терапевтическое средство или его соль могут проявлять явление таутомерии, при котором два химических соединения, которые способны к легкому взаимному превращению, путем обмена атомом водорода между двумя атомами, с любым из которых он образует ковалентную связь. Поскольку таутомерные соединения существуют в подвижном равновесии друг с другом, их можно рассматривать как разные изомерные формы одного и того же соединения.

[00144] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство существует в виде энантиомера, диастереоизомера или других стереоизомерных форм. Раскрытые в настоящем документе средства включают все энантиомерные, диастереоизомерные и эпимерные формы, а также их смеси.

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе терапевтические средства могут быть получены в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к средству, которое *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство. Пролекарства зачастую являются пригодными ввиду того, что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. К примеру, они могут быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходные средства — нет. Пролекарство также может характеризоваться улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях, в отличие от исходного лекарственного средства. Примером пролекарства, без ограничения, будет описанное в настоящем документе терапевтическое средство, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство») для облегчения переноса через клеточную мембрану, где растворимость в воде отрицательно влияет на подвижность, но которое затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного соединения, оказавшись внутри клетки, где растворимость в воде становится благоприятной. Дополнительным примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с высвобождением активного фрагмента. Согласно определенным вариантам осуществления после введения *in vivo* пролекарство химически превращается в

биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму терапевтического средства. Согласно определенным вариантам осуществления пролекарство под действием ферментов метаболизируется в ходе одной или более стадий или процессов с образованием биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы терапевтического средства.

[00146] Терапевтические средства в форме пролекарства, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием средства, как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. Описанные в настоящем документе терапевтические средства в форме пролекарства, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием средства, как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных в настоящем документе терапевтических средств могут быть пролекарствами другого производного или активного соединения. Согласно некоторым описанным в настоящем документе вариантам осуществления гидразоны метаболизируются *in vivo* с образованием терапевтического средства.

[00147] Согласно определенным вариантам осуществления представленные в настоящем документе композиции включают один или более консервантов для ингибирования действия микроорганизмов. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как Merfen и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

[00148] Согласно некоторым вариантам осуществления на описанные в настоящем документе составы положительным образом влияют антиоксиданты, хелатирующие средства, тиолсодержащие соединения и другие общепринятые стабилизирующие средства. Примеры таких стабилизирующих средств включают без ограничения: (a) от около 0,5% до около 2% мас./об. глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% мас./об. метионина, (c) от около 0,1% до около 2% мас./об. монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ EDTA, (e) от около 0,01% до около 2% мас./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до около 0,02% мас./об. полисорбата 80, (g) от 0,001% до около 0,05% мас./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) пентосан полисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

[00149] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде любой подходящей лекарственной формы, включая без ограничения водные дисперсии для перорального применения, жидкости, гели, сиропы, эликсиры,

пасты, суспензии, твердые лекарственные формы для перорального применения, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, быстрорастворимые составы, шипучие составы, лиофилизированные составы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы, состоящие из множества частиц, и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением. Согласно одному аспекту терапевтическое средство, как обсуждается в настоящем документе, например, терапевтическое средство, составляют в виде фармацевтической композиции, подходящей для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции. Согласно одному аспекту составы, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, включают физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в виде стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или основ включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, Stomphor и т. д.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения оболочки, такой как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления составы, подходящие для подкожной инъекции, также содержат добавки, такие как консерванты, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Предотвращение роста микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, таких как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т. д. В некоторых случаях может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т. д. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечена за счет применения средств, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00150] Для внутривенных инъекций или капельного внутривенного вливания, или инфузий, описанное в настоящем документе терапевтическое средство составляют в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой раствор. Для трансмукозального введения в составе применяют обеспечивающие проникновение вещества, соответствующие барьеру, для которого будет обеспечиваться проницаемость. Такие обеспечивающие проникновение вещества в целом известны в данной области. Для

других типов парентерального введения соответствующие составы включают водные или неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества являются известными.

[00151] Парентеральное введение может включать болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция может находиться в форме, подходящей для парентерального введения, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в маслянистых или водных основах, и может содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Согласно одному аспекту активный ингредиент находится в форме порошка для восстановления перед применением с использованием подходящей основы, например, стерильной не содержащей пирогенов воды.

[00152] Для введения путем ингаляции терапевтическое средство составляют для применения в виде аэрозоля, взвешенных жидких частиц или порошка. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции в целях удобства доставляются в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковки под давлением или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана или углекислого газа или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением, единица дозирования может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, такие как, исключительно в качестве примера, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены с содержанием порошковой смеси описанного в настоящем документе терапевтического средства и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

[00153] Репрезентативные интраназальные составы описаны, например, в заявках на выдачу патента США №№ 4476116, 5116817 и 6391452. Составы, которые включают терапевтическое средство, готовят в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, фторуглеродов и/или других известных в данной области солюбилизующих или диспергирующих средств. См., например, Ansel, H. C. *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, шестое издание (1995). Предпочтительно такие композиции и составы готовят с подходящими нетоксичными фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Такие ингредиенты известны специалистам в области приготовления назальных лекарственных форм, и некоторые из них можно найти в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF

PHARMACY, 21-е издание, 2005. Выбор подходящих носителей зависит от конкретного типа требуемой лекарственной формы, например, растворов, суспензий, мазей или гелей. Назальные лекарственные формы в дополнение к активному ингредиенту обычно содержат большие количества воды. Необязательно в небольших количествах присутствуют другие ингредиенты, такие как регуляторы pH, эмульгаторы или диспергирующие средства, консерванты, поверхностно-активные вещества, желатинирующие средства или буферные и другие стабилизирующие и солюбилизующие средства. Предпочтительно назальная лекарственная форма должна быть изотонической с носовым секретом.

[00154] Фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердых вспомогательных веществ с одним или более из описанных в настоящем документе терапевтических средств, необязательно путем измельчения полученной в результате смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, при необходимости, с получением таблеток или сердцевин драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как: поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости, добавляют средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления в таблетки или оболочки для драже с целью идентификации или определения характеристик разных комбинаций доз активного терапевтического средства добавляют красители или пигменты.

[00155] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические составы на основе терапевтического средства находятся в форме капсул, включая твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими средствами, такими как виды крахмала, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активное терапевтическое средство растворено или суспендировано в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Капсула может быть

получена, например, путем помещения насыпной смеси состава на основе терапевтического средства внутрь капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. Согласно другим вариантам осуществления составы помещают в стандартные желатиновые капсулы или капсулы, отличные от желатиновых, такие как капсулы, содержащие НРМС. Согласно другим вариантам осуществления состав помещают во вскрываемую капсулу, при этом капсулу проглатывают целиком или перед едой капсулу вскрывают и посыпают содержимым пищу.

[00156] Все составы для перорального введения находятся в дозах, подходящих для такого введения. Согласно одному аспекту твердые лекарственные формы для перорального применения получают путем смешивания терапевтического средства с одним или более из следующего: антиоксиданты, ароматизаторы и материалы-носители, такие как связующие средства, суспендирующие средства, средства для улучшения распадаемости таблеток, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие средства, смачивающие средства и разбавители. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе твердые лекарственные формы находятся в форме таблетки (включая суспендируемую таблетку, быстрорастворимую таблетку, таблетку, распадающуюся при раскусывании, быстро распадающуюся таблетку, шипучую таблетку или каплет), пилюли, порошка, капсулы, твердой дисперсии, твердого раствора, биоразрушаемой лекарственной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с пульсирующим высвобождением, лекарственных форм, состоящих из множества частиц, микросфер, пеллет, гранул. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтический состав находится в форме порошка. Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные путем прессования насыпной смеси описанных выше составов. Согласно различным вариантам осуществления таблетки будут включать один или более ароматизаторов. Согласно другим вариантам осуществления таблетки будут включать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления пленочная оболочка может обеспечить отсроченное высвобождение терапевтического средства из состава. Согласно другим вариантам осуществления пленочная оболочка способствует соблюдению пациентом режима приема препарата (например, оболочки *Opradry*[®] или сахарная оболочка). Пленочные оболочки, включая *Opradry*[®], как правило, составляют от около 1% до около 3% массы таблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают путем смешивания частиц

терапевтического средства с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием композиции в виде насыпной смеси. Насыпная смесь легко разделяется на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления отдельные единичные лекарственные формы включают пленочные оболочки. Такие составы производятся с применением стандартных методик составления.

[00157] Согласно другому аспекту лекарственные формы включают микроинкапсулированные составы. Согласно некоторым вариантам осуществления в микроинкапсулированном материале присутствуют один или более других совместимых материалов. Иллюстративные материалы включают без ограничения модификаторы рН, средства, способствующие разрушению таблеток, антивспенивающие средства, антиоксиданты, ароматизаторы и материалы-носители, такие как связующие средства, суспендирующие средства, средства для улучшения распадаемости таблеток, наполнители, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, стабилизаторы, смазывающие средства, смачивающие средства и разбавители. Иллюстративные пригодные материалы для микрокапсулирования включают без ограничения гидроксипропиловые эфиры целлюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, гидроксипропиловые эфиры целлюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC), гидроксипропилметилловые эфиры целлюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, метилцеллюлозные полимеры, такие как Methocel®-A, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, типы этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, типы гидроксипропилцеллюлозы, такие как Natrosol®, типы карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлозы (CMC), такие как Aqualon®-CMC, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такие как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D, Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, фталат ацетата целлюлозы, варианты Sepifilm, такие как смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины, и смеси этих материалов.

[00158] Лекарственные формы на основе жидких составов для перорального введения необязательно находятся в форме водных суспензий, выбранных из группы, включающей без ограничения фармацевтически приемлемые водные дисперсии, эмульсии,

растворы, эликсиры, гели и сиропы для перорального применения. См., например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2-е издание, сс. 754-757 (2002). В дополнение к терапевтическому средству, жидкие лекарственные формы необязательно включают добавки, такие как: (a) средства для улучшения распадаемости таблеток; (b) диспергирующие средства; (c) смачивающие средства; (d) по меньшей мере один консервант, (e) средства, повышающие вязкость, (f) по меньшей мере один подсластитель и (g) по меньшей мере один ароматизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления водные дисперсии дополнительно включают ингибитор кристаллообразования.

[00159] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические составы являются самоэмульгирующимися системами лекарственной доставки (SEDDS). Эмульсии представляют собой дисперсии одной несмешивающейся фазы в другой, обычно в форме капель. Обычно эмульсии создаются путем интенсивного механического диспергирования. SEDDS, в отличие от эмульсий или микроэмульсий, самопроизвольно образуют эмульсии при добавлении к избытку воды без какого-либо внешнего механического диспергирования или перемешивания. Преимущество SEDDS заключается в том, что для распределения капель по всему раствору требуется лишь аккуратное перемешивание. Кроме того, воду или водную фазу необязательно добавляют непосредственно перед введением, что обеспечивает стабильность нестабильного или гидрофобного активного ингредиента. Таким образом, SEDDS обеспечивает эффективную систему доставки для пероральной и парентеральной доставки гидрофобных активных ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления SEDDS обеспечивает улучшения в отношении биодоступности гидрофобных активных ингредиентов. Способы получения самоэмульгирующихся лекарственных форм включают без ограничения, например, таковые из заявок на выдачу патента США №№ 5858401, 6667048 и 6960563.

[00160] Буккальные составы, которые включают терапевтическое средство, вводят с применением ряда известных в данной области составов. Например, такие составы включают без ограничения составы из заявок на выдачу патента США №№ 4229447, 4596795, 4755386 и 5739136. Кроме того, описанные в настоящем документе лекарственные формы для буккального введения могут дополнительно включать биоразрушаемый (гидролизуемый) полимер-носитель, который также служит для прилипания лекарственной формы к слизистой оболочке щеки. Для буккального или сублингвального введения композиции могут иметь форму таблеток, пастилок или гелей, составленных традиционным образом.

[00161] Для внутривенных инъекций терапевтическое средство необязательно составляют в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой раствор. Для трансмукозального введения в составе применяют обеспечивающие проникновение вещества, соответствующие барьеру, для которого будет обеспечиваться проницаемость. Для других типов парентерального введения соответствующие составы включают водные или неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами.

[00162] Парентеральное введение необязательно включает болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Составы для инъекции необязательно представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Согласно некоторым вариантам осуществления описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция находится в форме, подходящей для парентерального введения, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в маслянистых или водных основах, и содержит вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы средства, которое модулирует активность каротидных телец, в водорастворимой форме. Кроме того, при необходимости, необязательно получают суспензии средства, которое модулирует активность каротидных телец, например, масляные суспензии для инъекций.

[00163] Стандартные методики составления включают, например, один из следующих способов, или комбинацию таких способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или безводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) сплавление. Другие способы включают, например, сушку распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, сушку распылением в псевдооживленном слое или нанесение оболочки (например, метод Вюрстера), нанесение покрытия с распылением по касательной, распыление сверху, таблетирование, экструдирование и т. д.

[00164] Подходящие носители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения гуммиарабик, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, стеароиллактат натрия, каррагенан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и т. д.

[00165] Подходящие наполнители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухзамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозный порошок, декстрозу, декстраты, декстран, виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат (НРМСАС), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т. д.

[00166] Подходящие разрыхлители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал или крахмалгликолят натрия, целлюлозу, такую как метилкристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза, или поперечносшитое производное целлюлозы, такое как поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза или кроскармеллоза, сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия, сшитый полимер, такой как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, гидроколлоид, такой как агар, гуаровая камедь, камедь рожкового дерева, камедь карайя, пектин или трагакант, крахмалгликолят натрия, бентонитовую глину, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинация с крахмалом и т. д.

[00167] Связующие средства придают когезивность твердым лекарственным формам для перорального применения: в случае составления заполненных порошком капсул, они способствуют образованию прессованной массы, которой можно заполнять капсулы с мягкими или твердыми оболочками, а в случае составления таблеток они гарантируют, что таблетка остается неповрежденной после прессования, и помогают обеспечить однородность смеси до стадии прессования или заполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих средств в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах, включают без ограничения карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, кислые полисахариды,

бентонитовые глины, желатин, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза, глюкоза, декстроза, виды мелассы, маннит, сорбит, ксилит, лактоза, натуральные или синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант, камедь гхатти, слизь лужги семян подорожника яйцевидного, крахмал, поливинилпирролидон, арабиногалактан лиственницы, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т. д.

[00168] В целом, в составах для заполненных порошком желатиновых капсул применяют уровни связующего средства, составляющие 20-70%. Уровень применения связующих средств в составах для таблеток варьируется в зависимости от того, применяется ли прямое прессование, влажное гранулирование, прессование на валковом прессе, или применения других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе действуют как связующее средство с умеренно выраженными свойствами. В составах для таблеток распространенными являются уровни связующих средств до 70%.

[00169] Подходящие смазывающие средства или средства, способствующие скольжению, для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, натрия стеарилфумарат, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet[®], борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax[™], PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и т. д.

[00170] Подходящие разбавители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и т. д.

[00171] Подходящие смачивающие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают, например, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, соединения четвертичного аммония (например, Polyquat 10[®]), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин Е TPGS и т. д.

[00172] Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают, например, лаурилсульфат натрия, сорбитан моноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полисорбаты, полочсамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic[®] (BASF) и т. д.

[00173] Подходящие суспендирующие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают без ограничения поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, сахара, производные целлюлозы, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтокселированный сорбитанмонолаурат, полиэтокселированный сорбитанмонолаурат, повидон и т. д.

[00174] Подходящие антиоксиданты для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают, например, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбат натрия и токоферол.

[00175] Следует понимать, что между добавками, применяемыми в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах, имеет место значительное перекрытие. Таким образом, вышеперечисленные добавки следует рассматривать исключительно как иллюстративные, а не ограничивающие, типы добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в данной области в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

[00176] Согласно различным вариантам осуществления частицы терапевтического средства и одного или более вспомогательных веществ смешивают в сухом виде и прессуют в массу, такую как таблетка, характеризующуюся твердостью, достаточной для обеспечения фармацевтической композиции, которая в значительной степени распадается в пределах менее чем около 30 минут, менее чем около 35 минут, менее чем около 40 минут,

менее чем около 45 минут, менее чем около 50 минут, менее чем около 55 минут или менее чем около 60 минут после перорального введения, с высвобождением тем самым состава в желудочно-кишечный сок.

[00177] Согласно другим вариантам осуществления порошок, включающий терапевтическое средство, составляют так, чтобы он включал одно или более фармацевтических вспомогательных веществ и вкусоароматических добавок. Такое порошок получают, например, путем смешивания терапевтического средства и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ с получением композиции в виде насыпной смеси. Дополнительные варианты осуществления также включают суспендирующее средство и/или смачивающее средство. Такую насыпную смесь равномерно распределяют по упаковочным единицам с однократной дозой или многократными дозами.

[00178] Согласно еще одним вариантам осуществления также получают шипучие порошки. Шипучие соли применялись для диспергирования лекарственных препаратов в воде для перорального введения.

[00179] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические лекарственные формы составляют для обеспечения контролируемого высвобождения терапевтического средства. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению терапевтического средства из лекарственной формы, в которую оно включено в соответствии с требуемым профилем высвобождения, в течение продолжительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают, например, профили замедленного высвобождения, пролонгированного высвобождения, пульсирующего высвобождения и отсроченного высвобождения. В отличие от композиций с немедленным высвобождением, композиции с контролируемым высвобождением обеспечивают доставку средства субъекту в течение продолжительного периода времени в соответствии с заданным профилем. Такая скорость высвобождения может обеспечивать терапевтически эффективные уровни средства на протяжении продолжительного периода времени и, тем самым, обеспечивать увеличенный период фармакологического ответа, с минимизацией при этом подобных эффектов, по сравнению с традиционными лекарственными формами с быстрым высвобождением. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают множество характерных преимуществ, которые не достигаются в случае использования соответствующих препаратов с немедленным высвобождением быстрого действия.

[00180] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе твердые лекарственные формы составляют в виде покрытых

кишечнорастворимой оболочкой лекарственных форм с отсроченным высвобождением для перорального применения, т. е. в виде лекарственной формы фармацевтической композиции для перорального применения, как описано в настоящем документе, в которой используется кишечнорастворимая оболочка для обеспечения высвобождения в тонкой кишке или толстом отделе кишечника. Согласно одному аспекту покрытая кишечнорастворимой оболочкой лекарственная форма представляет собой прессованную, или формованную, или экструдированную таблетку/форму (покрытую или не покрытую), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, микросферы или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами являются покрытыми или не покрытыми. Согласно одному аспекту покрытая кишечнорастворимой оболочкой лекарственная форма для перорального применения находится в форме капсулы, содержащей покрытые или не покрытые пеллеты, микросферы или гранулы, которые включают терапевтическое средство.

[00181] Любые оболочки следует наносить с достаточной толщиной, чтобы вся оболочка не растворялась в желудочно-кишечном соке при pH ниже около 5, но при этом растворялась при pH около 5 и выше. Оболочки, как правило, выбраны из любого из следующего: Шеллак - эта оболочка растворяется в среде с pH >7; акриловые полимеры - примеры подходящих акриловых полимеров включают сополимеры с метакриловой кислотой и аммоний-метакрилатные сополимеры. Eudragit серий E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солюбилизированного в органическом растворителе вещества, водной дисперсии или сухих порошков. Eudragit серий RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но являются проницаемыми и применяются главным образом для направленной доставки в толстую кишку. Eudragit серии E растворяются в желудке. Eudragit серий L, L-30D и S не растворяются в желудке и растворяются в кишечнике; фталат поливинилацетата (PVAP) - PVAP растворяется при pH >5, и он намного менее проницаем для водяного пара и желудочного сока. Для нанесения оболочек используют стандартные методики нанесения оболочек, такие как распыление или дражирование. Толщина оболочки должна быть достаточной для того, чтобы лекарственная форма для перорального применения оставалась интактной до тех пор, пока не будет достигнут требуемый участок местной доставки в кишечнике.

[00182] Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе составы доставляются с применением лекарственной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечивать один или более импульсов немедленного высвобождения в заданные моменты времени по завершении контролируемого интервала задержки или в конкретных

участках. Иллюстративные лекарственные формы с пульсирующим высвобождением и способы их изготовления раскрыты в заявках на выдачу патента США №№ 5011692, 5017381, 5229135, 5840329 и 5837284. Согласно одному варианту осуществления лекарственная форма с пульсирующим высвобождением включает по меньшей мере две группы частиц (т. е. состоит из множества частиц), каждая из которых содержит описанный в настоящем документе состав. Первая группа частиц обеспечивает почти моментальную дозу терапевтического средства при приеме внутрь млекопитающим. Первая группа частиц может быть либо не покрытой, либо она может включать оболочку и/или герметик. Согласно одному аспекту вторая группа частиц предусматривает покрытые частицы. Оболочка во второй группе частиц обеспечивает отсрочку, составляющую от около 2 часов до около 7 часов, после приема внутрь до высвобождения второй дозы. Подходящие оболочки для фармацевтических композиций описаны в настоящем документе или известны в данной области.

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления представлены фармацевтические составы, которые включают частицы терапевтического средства и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, и при смешивании с водой получают практически однородную суспензию.

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления частицы, составленные для контролируемого высвобождения, включены в гель, или пластырь, или повязку на рану.

[00185] Согласно одному аспекту лекарственные формы на основе жидких составов для перорального введения и/или для местного введения в качестве промывки находятся в форме водных суспензий, выбранных из группы, включающей без ограничения фармацевтически приемлемые водные дисперсии, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы для перорального применения. См., например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2-е издание, сс. 754-757 (2002). В дополнение к частицам терапевтического средства жидкие лекарственные формы включают добавки, такие как: (a) средства для улучшения распадаемости таблеток; (b) диспергирующие средства; (c) смачивающие средства; (d) по меньшей мере один консервант, (e) средства, повышающие вязкость, (f) по меньшей мере один подсластитель и (g) по меньшей мере один ароматизатор. Согласно некоторым вариантам осуществления водные дисперсии могут дополнительно включать ингибитор кристаллообразования.

[00186] Согласно некоторым вариантам осуществления жидкие составы также включают инертные разбавители, широко используемые в данной области, такие как вода,

или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы. Иллюстративные эмульгаторы представляют собой этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, лаурилсульфат натрия, докюзат натрия, холестерин, сложные эфиры холестерина, таурохолевую кислоту, фосфатидилхолин, масла, такие как масло семян хлопчатника, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном или смеси этих веществ и т. д.

[00187] Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают одно или более средств для регулирования рН или средств, поддерживающих рН в определенном диапазоне, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, тетраборат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидрокси-метиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количество, требуемое для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

[00188] Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают одну или более солей в количестве, требуемом для доведения осмоляльности композиции до приемлемого диапазона. Такие соли включают таковые с катионами натрия, калия или аммония и хлорид-, цитрат-, аскорбат-, борат-, фосфат-, бикарбонат-, сульфат-, тиосульфат- или бисульфит-анионами; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, гидросульфит натрия и сульфат аммония.

[00189] Другие фармацевтические композиции необязательно включают один или более консервантов для ингибирования действия микроорганизмов. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как Merfen и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

[00190] Согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе водные суспензии и дисперсии остаются в гомогенном состоянии, как определено в фармакопее США (издание 2005 года, раздел 905), в течение по меньшей мере 4 часов. Согласно одному варианту осуществления водную суспензию повторно суспендируют в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 1 минуты. Согласно еще одному варианту осуществления для поддержания гомогенной водной дисперсии перемешивание не требуется.

[00191] Примеры средств для улучшения распадаемости таблеток для применения в водных суспензиях и дисперсиях включают без ограничения крахмал, например, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал или крахмалгликолят натрия; целлюлозу, такую как метилкристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или поперечносшитое производное целлюлозы, такое как поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза или кроскармеллоза; сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия; сшитый полимер, такой как кросповидон; сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; гидроколлоид, такой как агар, гуаровая камедь, камедь рожкового дерева, камедь карайя, пектин или трагакант; крахмалгликолят натрия; бентонитовую глину; натуральную губку; поверхностно-активное вещество; смолу, такую как катионообменная смола; цитрусовую пульпу; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом; и т. д.

[00192] Согласно некоторым вариантам осуществления диспергирующие средства, подходящие для описанных в настоящем документе водных суспензий и дисперсий, включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween[®] 60 или 80, PEG, поливинилпирролидон и диспергирующие средства на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат, некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полоксамеры; и полоксамины. Согласно другим вариантам осуществления диспергирующее средство выбрано из группы, не включающей одно из следующих средств: гидрофильные полимеры; электролиты; Tween[®] 60 или 80; PEG; поливинилпирролидон (PVP); гидроксипропилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилцеллюлозы; гидроксипропилметилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы; натрий-карбоксиметилцеллюлоза; метилцеллюлоза; гидроксиэтилцеллюлоза; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата стеарат; некристаллическая целлюлоза; алюмосиликат магния; триэтаноламин; поливиниловый спирт (PVA); полимер 4-(1,1,3,3-

тетраметилбутил)-фенола с этиленоксидом и формальдегидом; полоксамеры; или полоксамины.

[00193] Смачивающие средства, подходящие для описанных в настоящем документе водных суспензий и дисперсий, включают без ограничения цетиловый спирт, моностеарат глицерина, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (например, коммерчески доступные Tween[®], такие как, например, Tween 20[®] и Tween 80[®]) и полиэтиленгликоли, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, триацетин, витамин Е TPGS, натриевую соль таурохолевой кислоты, симетикон, фосфатидилхолин и т. д.

[00194] Подходящие консерванты для описанных в настоящем документе водных суспензий или дисперсий включают, например, сорбат калия, парабены (например, метилпарабен и пропилпарабен), бензойную кислоту и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксibenзойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как этиловый спирт или бензиловый спирт, фенольные соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как хлорид бензалкония. Консерванты, в контексте настоящего документа, включены в лекарственную форму в концентрации, достаточной для ингибирования роста микроорганизмов.

[00195] Подходящие средства, повышающие вязкость, для описанных в настоящем документе водных суспензий или дисперсий включают без ограничения метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, Plasdon[®] S-630, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, гуммиарабик, хитозаны и их комбинации. Концентрация средства, повышающего вязкость, будет зависеть от выбранного средства и требуемой вязкости.

[00196] Примеры подсластителей, подходящих для описанных в настоящем документе водных суспензий или дисперсий, включают, например, акациевый сироп, ацесульфам К, алитам, аспартам, шоколад, корицу, лимон, какао, цикламат, декстрозу, фруктозу, имбирь, глицирретинат, сироп из солодки (лакрицы), моноаммония глицирризинат (MagnaSweet[®]), мальтит, маннит, ментол, неогесперидин DC, неотам, порошок Prosweet[®], сахарин, сорбит, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, сукралозу, тагатозу, тауматин, ваниль, ксилит или любую их комбинацию.

[00197] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство получают в виде трансдермальных форм. Согласно некоторым вариантам осуществления

описанные в настоящем документе трансдермальные составы включают по меньшей мере три компонента: (1) терапевтическое средство; (2) усилитель всасывания; и (3) необязательное водное вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления трансдермальные составы включают дополнительные компоненты, такие как, без ограничения, желатинирующие средства, кремы и мазевые основы и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления трансдермальный состав представлен в виде пластыря или повязки на рану. Согласно некоторым вариантам осуществления трансдермальный состав дополнительно включает тканую или нетканую основу для повышения абсорбции и предотвращения удаления трансдермального состава с кожи. Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе трансдермальные составы могут поддерживать насыщенное или перенасыщенное состояние, способствуя диффузии в кожу.

[00198] Согласно одному аспекту в случае составов, подходящих для трансдермального введения описанного в настоящем документе терапевтического средства, используются устройство для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки, и указанные составы могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезиве. Согласно одному аспекту такие пластыри разработаны для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки по мере необходимости фармацевтических средств. Более того, трансдермальная доставка описанных в настоящем документе терапевтических средств может выполняться с помощью ионофорезных пластырей и т. д. Согласно одному аспекту трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку терапевтического средства. Согласно одному аспекту устройство для трансдермальной доставки находится в форме повязки, содержащей основу, резервуар, содержащий терапевтическое средство, необязательно с носителями, необязательно регулирующий скорость барьер для доставки терапевтического средства в кожу хозяина с контролируемой и заданной скоростью в течение продолжительного периода времени, и предусматривается, что устройство крепится к коже.

[00199] Согласно дополнительным вариантам осуществления составы для местного применения включают гелевые составы (например, гелевые пластыри, которые приклеивают к коже). В некоторых таких вариантах осуществления гелевая композиция включает любой полимер, которые образует гель при контакте с телом (например, гелевые составы, содержащие гиалуроновую кислоту, полимеры Pluronic, сополимеры молочной и гликолевой кислоты (PLGA) и т. д.). В некоторых формах композиций состав содержит легкоплавкий воск, как, например, без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот,

необязательно в комбинации с маслом какао, которое сначала плавится. Необязательно составы дополнительно содержат увлажняющее средство.

[00200] Согласно определенным вариантам осуществления можно использовать системы доставки фармацевтических терапевтических средств, такие как, например, липосомы и эмульсии. Согласно определенным вариантам осуществления представленные в настоящем документе композиции также могут включать мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилат), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе терапевтическое средство можно вводить местно, и его можно составлять в виде различных местно вводимых композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лекарственные карандаши, бальзамы, крема или мази. Такие фармацевтические терапевтические средства могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

НАБОРЫ И КОМПОЗИЦИИ

[00202] Композиции

[00203] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты композиции, пригодные для выявления генотипа или биомаркера в полученном у субъекта образце в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к композициям, содержащим полинуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 10, но менее 50 смежных нуклеотидов, кодирующую один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1, предусматривающих rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130,

rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140, и/или rs1362348, или обратно комплементарные ей последовательности, причем непрерывная полинуклеотидная последовательность предусматривает выявляемую молекулу. Согласно различным вариантам осуществления выявляемая молекула предусматривает флуорофор. Согласно другим вариантам осуществления полинуклеотидные последовательности дополнительно содержат гаситель.

[00204] Также в настоящем документе раскрыты композиции, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IL18R1, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают выявляемую молекулу. Согласно различным вариантам осуществления антитело предусматривает моноклональное антитело, химерное антитело, антитело с привитыми CDR, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, связанный дисульфидными связями Fv, scFv, однодоменное антитело, диатело, полиспецифическое антитело, антитело с двойной специфичностью, антиидиотипическое антитело или биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают IgG-антитело, IgM-антитело и/или IgE-антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления выявляемая молекула предусматривает флуорофор. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с парамагнитной частицей (например, гранулой).

[00205] Наборы

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты наборы, пригодные для выявления раскрытых в настоящем документе генотипов и/или биомаркеров. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе наборы можно применять для диагностики и/или лечения заболевания или состояния у субъекта; или выбора пациента для лечения и/или наблюдения за ходом лечения, раскрытого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит описанные в настоящем документе композиции, которые можно применять для осуществления описанных в настоящем документе способов. Наборы содержат совокупность материалов или компонентов, включая по меньшей мере одну из композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит композицию, включая фармацевтическую композицию, для лечения IBD.

Согласно другим вариантам осуществления наборы содержат все из компонентов, необходимых и/или достаточных для осуществления анализа для выявления и измерения уровня маркеров IBD, включая все контроли, инструкции по осуществлению анализов и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов.

[00207] В некоторых случаях описанные в настоящем документе наборы содержат компоненты, предусматривающие описанные в настоящем документе композиции для выявления наличия, отсутствия и/или количества целевой нуклеиновой кислоты (например, SNP IL18R1, IL18R1) и/или белка (например, IL18R1), описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления набор дополнительно содержит компоненты для выявления наличия, отсутствия и/или количества описанного в настоящем документе серологического маркера. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит описанные в настоящем документе композиции (например, праймеры, зонды, антитела). Настоящее раскрытие относится к наборам, подходящим для таких анализов, как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), анализ с применением одномолекулярной матрицы (Simoa), ПЦР и qPCR. Конкретный тип компонентов, находящихся в наборе, зависит от их предусмотренного назначения. Например, некоторые варианты осуществления сконструированы для целей лечения раскрытого в настоящем документе заболевания или состояния (например, IBD, CD, UC) у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления набор сконструирован специально для лечения субъектов-млекопитающих. Согласно некоторым вариантам осуществления набор сконструирован специально для лечения субъектов-людей. Согласно дополнительным вариантам осуществления набор сконструирован для применений в ветеринарной медицине, предусматривающих лечение таких субъектов, как, без ограничения, сельскохозяйственные животные, домашние животные и лабораторные животные. Согласно некоторым вариантам осуществления набор сконструирован для выбора субъекта для назначения терапевтического средства, как, например, таковых, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления набор сконструирован для выбора субъекта для лечения болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника или язвенного колита.

[00208] Согласно некоторым вариантам осуществления набор применяют для выявления связанного с риском заболевания генотипа IL18R1 в образце, полученном от нуждающегося в этом субъекта. В некоторых случаях связанный с риском заболевания генотип IL18R1 предусматривает один или более SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов, выбранных из rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP в неравновесном сцеплении с ними. В некоторых случаях SNP относится к аллелю, связанному с риском заболевания, который может

представлять собой минорный аллель, основной аллель, или вставки/делеции азотистого основания. В некоторых случаях SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях связанный с риском заболевания генотип IL18R1 предусматривает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов. В некоторых случаях, если выявляют один или более из вышеупомянутых SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов, субъект является «положительным» по связанному с риском заболевания генотипу IL18R1. В некоторых случаях набор содержит фармацевтическую композицию, содержащую модулятор IL18R1, описанный в настоящем документе (например, антагонист IL18R1). В некоторых случаях субъекту вводят антагонист IL18R1, при условии, что субъект по результатам тестов является «положительным» по связанному с риском заболевания генотипу IL18R1. В некоторых случаях, если выявляют один или более из вышеупомянутых SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов, у субъекта диагностируют, или прогнозируют развитие воспалительного заболевания кишечника (IBD, UC, CD) от умеренной до тяжелой формы или подтипа IBD, UC или CD (например, mUC, стриктурирующее и/или пенетрирующее заболевание, отсутствие ответа на терапию антителами к TNF или потеря ответа и т. д.).

[00209] В некоторых случаях набор применяют для определения в образце, полученном от нуждающегося в этом субъекта, уровня продукта экспрессии гена, экспрессируемого с цис-гена, описанного в настоящем документе (например, киназы 4 киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (*MAP4K4*), рецептора 1, подобного рецептору интерлейкина 1 (*IL1RL1*), трансмембранного белка 182 (*TMEM182*) и акцессорного белка рецептора интерлейкина 18 (*IL18RAP*) и т. д.). В некоторых случаях уровень продукта экспрессии гена, выявляемый с применением описанного в настоящем документе набора, является высоким по сравнению с таковым у здорового индивидуума. В некоторых случаях уровень продукта экспрессии гена, выявляемый с применением описанного в настоящем документе набора, является низким по сравнению с таковым у

здорового индивидуума. В некоторых случаях субъекту вводят агонист IL18R1, при условии, что у субъекта наблюдается высокий или низкий уровень экспрессии продукта экспрессии гена. В некоторых случаях, если выявляют один или более продуктов экспрессии гена, у субъекта диагностируют, или прогнозируют развитие воспалительного заболевания кишечника (IBD, UC, CD) от умеренной до тяжелой формы или подтипа IBD, UC или CD (например, mgUC, стриктурирующее и/или пенетрирующее заболевание, отсутствие ответа на терапию антителами к TNF или потеря ответа и т. д.).

[00210] В некоторых случаях набор применяют для выявления как одного или более SNP или инсерционно-делеционных полиморфизмов, описанных выше, так и одного или более продуктов экспрессии гена, экспрессируемых с цис-гена, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях субъекту вводят агонист IL18R1, при условии, что у субъекта наблюдается высокий или низкий уровень экспрессии продукта экспрессии гена и положительный результат теста на связанный с риском заболевания генотип IL18R1. В некоторых случаях, если выявляют высокий или низкий уровень одного или более продуктов экспрессии гена, и если субъект по результатам тестов является «положительным» по связанному с риском заболевания генотипу IL18R1, у субъекта диагностируют, или прогнозируют развитие воспалительного заболевания кишечника (IBD, UC, CD) от умеренной до тяжелой формы или подтипа IBD, UC или CD (например, mgUC, стриктурирующее и/или пенетрирующее заболевание, отсутствие ответа на терапию антителами к TNF или потеря ответа и т. д.).

[00211] В набор могут быть включены инструкции по применению. Необязательно набор также содержит другие пригодные компоненты, такие как разбавители, буферы, фармацевтически приемлемые носители, шприцы, катетеры, аппликаторы, инструменты для дозирования или измерения, перевязочный материал или другие пригодные сопутствующие компоненты. Материалы или компоненты, собранные в наборе, могут быть предоставлены практикующему врачу хранящимися любым удобным и подходящим способом, чтобы сохранить их функциональность и пригодность. Например, компоненты могут находиться в растворенной, дегидратированной или лиофилизированной форме; они могут поставляться при комнатной температуре, температуре охлаждения или температуре заморозки. Компоненты, как правило, содержатся в подходящем упаковочном(-ых) материале(-ах). В контексте настоящего документа фраза «упаковочный материал» относится к одной или более физическим структурам, применяемым для размещения содержимого набора, например, композиций и т. д. Упаковочный материал изготавливается с использованием хорошо известных способов, предпочтительно, с обеспечением стерильной, химически чистой среды. Используемые в наборе упаковочные материалы

представляют собой таковые, обычно используемые в анализах экспрессии генов и при введении лекарственных препаратов. В контексте настоящего документа термин «упаковка» относится к подходящим твердым основам или материалам, таким как стекло, пластик, бумага, фольга и т. д., способным удерживать отдельные компоненты набора. Таким образом, например, упаковка может представлять собой стеклянный флакон или предварительно заполненные шприцы, в которых содержатся подходящие количества фармацевтической композиции. На упаковочном материале имеется внешняя этикетка, на которой указано содержимое и/или назначение набора и его компонентов.

СИСТЕМЫ

[00212] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыта система для выявления конкретного SNP в IL18R1 у субъекта. Система сконфигурирована для реализации способов, описанных в настоящем раскрытии, включая без ограничения выявление наличия конкретного CD-подтипа для определения того, подходит ли субъект для лечения с использованием конкретной терапии.

[00213] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыта система выявления одного или более SNP в IL18R1 у субъекта, предусматривающая: (a) устройство для компьютерной обработки, необязательно соединенное с компьютерной сетью; и (b) модуль программного обеспечения, реализуемый на устройстве обработки для анализа целевой последовательности нуклеиновой кислоты одного или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 в образце от субъекта. В некоторых случаях один или более связанных с риском заболевания генотипов IL18R1 предусматривают rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485,

rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140 и/или rs1362348, или SNP в неравновесном сцеплении с ними. В некоторых случаях система предусматривает центральный процессор (CPU), память (например, запоминающее устройство с произвольным доступом, флэш-память), электронное запоминающее устройство, компьютерную программу, устройство сопряжения с системой связи для связи с одной или более другими системами и любую их комбинацию. В некоторых случаях система подключена к компьютерной сети, например, Интернету, интранету и/или экстранету, которые связаны с Интернетом, телекоммуникационной сети или сети передачи данных. Согласно некоторым вариантам осуществления система предусматривает запоминающее устройство для хранения данных и информации касательно любого аспекта способов, описанных в настоящем раскрытии. Различные аспекты системы являются продуктом или изделием.

[00214] Одно из свойств компьютерной программы включает последовательность инструкций, выполняемых в CPU устройства цифровой обработки, записанных для выполнения определенной задачи. Согласно некоторым вариантам осуществления машиночитаемые инструкции реализованы как программные модули, такие как функции, возможности, интерфейсы прикладных программ (API), структуры данных и т. д., которые выполняют конкретные задачи или реализуют определенные абстрактные типы данных. В свете настоящего раскрытия, представленного в настоящем документе, специалистам в данной области будет понятно, что компьютерная программа может быть написана на различных языках различных версии.

[00215] Функциональные возможности машиночитаемых инструкций комбинируются или распределяются по желанию в различных средах. В некоторых случаях компьютерная программа предусматривает одну последовательность инструкций или множество последовательностей инструкций. Компьютерная программа может быть предоставлена из одного места. Компьютерная программа может быть предоставлена из множества мест. Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа включает один или более модулей программного обеспечения. Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа включает, частично или полностью, одно или более веб-приложений, одно или более приложений для мобильных устройств, одно или более автономных приложений, одно или более программных расширений веб-браузера, расширения, встраиваемые дополнительные устройства или добавления для расширения, или их комбинации.

[00216] *Веб-приложение*

[00217] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа включает веб-приложение. В свете настоящего раскрытия, представленного в настоящем документе, специалистам в данной области будет понятно, что веб-приложение может использовать одну или более программных платформ и одну или более систем баз данных. Веб-приложение, например, создают на базе такой программной платформы, как Microsoft® .NET или Ruby on Rails (RoR). В некоторых случаях в веб-приложении используется одна или более систем баз данных, включая, в качестве неограничивающих примеров, системы реляционных, нереляционных, характеристико-ориентированных, ассоциативных и XML баз данных. Подходящие системы реляционных баз данных включают, в качестве неограничивающих примеров, Microsoft® SQL Server, MySQL™ и Oracle®. Специалистам в данной области также будет понятно, что веб-приложение может быть написано на одном или более языках одной или более версий. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано на одном или более языках разметки, языках описания, скриптовых языках для выполнения на стороне клиента, языках разработки кода серверной части приложения, языках запросов к базе данных или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке разметки, таком как язык разметки гипертекста (HTML), расширяемый язык гипертекстовой разметки (XHTML) или расширяемый язык разметки (XML). Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке описания, как, например, каскадная таблица стилей (CSS). Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке для выполнения на стороне клиента, таком как Asynchronous Javascript и XML (AJAX), Flash® Actionscript, Javascript или Silverlight®. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке разработки кода серверной части приложения, как, например, активная серверная страница (ASP), ColdFusion®, Perl, Java™, JavaServer Pages (JSP), Hypertext Preprocessor (PHP), Python™, Ruby, Tcl, Smalltalk, WebDNA® или Groovy. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке запросов к базе данных, таком как язык структурированных запросов (SQL). Веб-приложение может объединять корпоративные серверные продукты, такие как IBM® Lotus Domino®. Веб-приложение может включать мультимедийный проигрыватель. Мультимедийный проигрыватель может использовать одну или более из множества подходящих мультимедийных технологий, включая, в качестве неограничивающих примеров, Adobe® Flash®, HTML 5, Apple® QuickTime®, Microsoft® Silverlight®, Java™ и Unity®.

[00218] **Мобильное приложение**

[00219] В некоторых случаях компьютерная программа включает мобильное приложение, обеспечиваемое для мобильного устройства цифровой обработки. Мобильное приложение может быть включено в мобильное устройство цифровой обработки во время производства. Мобильное приложение может быть включено в мобильное устройство цифровой обработки посредством компьютерной сети, описанной в настоящем документе.

[00220] Мобильное приложение создается с помощью методов, известных специалистам в данной области, с применением аппаратных компьютерных средств, языков и средств разработки, известных в данной области. Специалистам в данной области будет понятно, что мобильные приложения могут быть написаны несколькими языками. Подходящие языки программирования включают, в качестве неограничивающих примеров, C, C++, C#, Featureive-C, Java™, Javascript, Pascal, Feature Pascal, Python™, Ruby, VB.NET, WML и XHTML/HTML с CSS или без него, или их комбинации.

[00221] Подходящие средства разработки мобильных приложений доступны из нескольких источников. Коммерчески доступные средства разработки включают, в качестве неограничивающих примеров, AirplaySDK, alcheMo, Appcelerator®, Celsius, Bedrock, Flash Lite, .NET Compact Framework, Rhomobile и WorkLight Mobile Platform. Другие средства разработки могут быть доступны на бесплатной основе, включая, в качестве неограничивающих примеров, Lazarus, MobiFlex, MoSync и Phonegap. Также производители мобильных устройств продают комплекты разработчика программного обеспечения, включая, в качестве неограничивающих примеров, iPhone и iPad (iOS) SDK, Android™ SDK, BlackBerry® SDK, BREW SDK, Palm® OS SDK, Symbian SDK, webOS SDK и Windows® Mobile SDK.

[00222] Специалистам в данной области будет понятно, что для продажи мобильных приложений доступно несколько коммерческих площадок, включая, в качестве неограничивающих примеров, Apple® App Store, Android™ Market, BlackBerry® App World, App Store для устройств Palm, App Catalog для webOS, Windows® Marketplace для мобильных устройств, Ovi Store для устройств Nokia®, Samsung® Apps и Nintendo® DSi Shop.

[00223] *Автономное приложение*

[00224] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная программа включает автономное приложение, которое является программой, которая может выполняться как независимый компьютерный процесс, а не добавление для расширения к существующему процессу, например, не является программным расширением. Специалистам в данной области будет понятно, что иногда автономные приложения являются скомпилированными. В некоторых случаях компилятор представляет собой

компьютерную(-ые) программу(-ы), которая преобразует исходный код, написанный на языке программирования, в двоичный код, например, язык ассемблера или машинный код. Подходящие компилируемые языки программирования включают, в качестве неограничивающих примеров, C, C++, Featureive-C, COBOL, Delphi, Eiffel, Java™, Lisp, Python™, Visual Basic и VB .NET или их комбинации. Компиляция зачастую может выполняться, по меньшей мере частично, для создания исполняемой программы. В некоторых случаях компьютерная программа включает одно или более исполняемых совместимых приложений.

[00225] Программное расширение веб-браузера

[00226] Компьютерная программа, согласно некоторым аспектам, включает программное расширение веб-браузера. В компьютерных системах программное расширение, в некоторых случаях, представляет собой один или более компонентов программного обеспечения, которые добавляют специальные функциональные возможности к более крупному программному приложению. Создатели программных приложений могут предоставлять программные расширения, позволяющие сторонним разработчикам создавать возможности, расширяющие приложение, обеспечивать легкое добавление новых функций и уменьшать размер приложения. В случае предоставления, программные расширения позволяют настраивать функциональные возможности программного приложения. Например, программные расширения обычно используются в веб-браузерах для воспроизведения видео, создания интерактивности, сканирования на предмет наличия вирусов и отображения определенных типов файлов. Специалисты в данной области техники будут знакомы с несколькими программными расширениями веб-браузера, включающими Adobe® Flash® Player, Microsoft® Silverlight® и Apple® QuickTime®. Панель инструментов может предусматривать одно или более расширений веб-браузера, встраиваемых дополнительных устройств или добавлений для расширения. Панель инструментов может предусматривать одну или более настраиваемых панелей обозревателя, панелей инструментов или полос рабочих столов.

[00227] Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, специалистам в данной области будет понятно, что доступны несколько платформ программного расширения, которые позволяют разрабатывать программные расширения на различных языках программирования, включая, в качестве неограничивающих примеров, C++, Delphi, Java™, PHP, Python™ и VB .NET или их комбинации.

[00228] Согласно некоторым вариантам осуществления веб-браузеры (также называемые интернет-браузерами), являются программными приложениями,

разработанными для использования с подключенными к сети устройствами цифровой обработки, для поиска, представления и просмотра информационных ресурсов во всемирной паутине. Подходящие веб-браузеры включают, в качестве неограничивающих примеров, Microsoft® Internet Explorer®, Mozilla® Firefox®, Google® Chrome, Apple® Safari®, Opera Software® Opera® и KDE Konqueror. В некоторых случаях веб-браузер представляет собой веб-браузер мобильного устройства. Веб-браузеры мобильных устройств (также называемые микробраузерами, мини-браузерами и мобильными браузерами) могут быть разработаны для применения на мобильных устройствах цифровой обработки, включая, в качестве неограничивающих примеров, карманные компьютеры, планшетные компьютеры, нетбуки, субноутбуки, смартфоны, музыкальные проигрыватели, карманные персональные компьютеры (PDA) и портативные системы для видеоигр. Подходящие веб-браузеры мобильных устройств включают, в качестве неограничивающих примеров, браузер Google® Android®, RIM BlackBerry® Browser, Apple® Safari®, Palm® Blazer, Palm® WebOS® Browser, Mozilla® Firefox® для мобильных устройств, Microsoft® Internet Explorer® Mobile, Amazon® Kindle® Basic Web, Nokia® Browser, Opera Software® Opera® Mobile и браузер Sony® PSP™.

[00229] Модули программного обеспечения

[00230] Среда, способ и система, раскрытые в настоящем документе, предусматривают один или более пакетов программного обеспечения, серверов и модулей баз данных или их применение. Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, модули программного обеспечения могут быть созданы с помощью известных специалистам в данной области методов с применением компьютеров, программного обеспечения и языков, известных в данной области. Раскрытые в настоящем документе модули программного обеспечения могут быть реализованы множеством способов. Согласно некоторым вариантам осуществления модуль программного обеспечения предусматривает файл, участок кода, программное средство, структуру программирования, или их комбинацию. Модуль программного обеспечения может предусматривать множество файлов, множество участков кода, множество программных средств, множество структур программирования, или их комбинации. В качестве неограничивающих примеров, один или более модулей программного обеспечения предусматривают веб-приложение, мобильное приложение и/или автономное приложение. Модули программного обеспечения могут находиться в одной компьютерной программе или одном приложении. Модули программного обеспечения могут находиться более чем в одной компьютерной программе или приложении. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном компьютере. Модули программного обеспечения могут

хоститься более чем на одном компьютере. Модули программного обеспечения могут хоститься на платформе облачных вычислений. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном или более компьютерах в одном месте. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном или более компьютерах более чем в одном месте.

[00231] Базы данных

[00232] Среда, способ и система, раскрытые в настоящем документе, предусматривают одну или более баз данных, или их применение. Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, специалистам в данной области будет понятно, что множество баз данных являются подходящими для хранения и поиска геологического профиля, действий оператора, разделения интересов и/или контактной информации собственников роялти. Подходящие базы данных включают, в качестве неограничивающих примеров, реляционные базы данных, нереляционные базы данных, характеристико-ориентированные базы данных, базы данных функций, базы данных моделей «сущность-связь», ассоциативные базы данных и XML базы данных. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится в Интернете. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится во Всемирной паутине. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится в облаке. База данных может находиться на одном или более запоминающих устройствах локальных компьютеров.

[00233] Передача данных

[00234] Заявляемые объекты, описанные в настоящем документе, включая способы выявления конкретного подтипа CD, сконфигурированы с возможностью осуществления в одном или более учреждениях в одном или более местоположениях. Местоположения учреждений не ограничены страной и включают любую страну или территорию. В некоторых случаях одну или более стадий способа осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют другую стадию. В некоторых случаях одну или более стадий получения образца осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют одну или более стадий выявления наличия или отсутствия конкретного подтипа CD в образце. Согласно некоторым вариантам осуществления одну или более стадий способа, включающего применение компьютерной системы, осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют другие стадии представленных в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления обработку и анализ данных осуществляют в стране или месте, отличных от таковых, в которых осуществляют одну или более стадий описанных в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более объектов, продуктов или

наборов данных перемещают из одного или более учреждений в одно или более других учреждений для анализа или дополнительного анализа. Объект включает без ограничения один или более компонентов, полученных у субъекта, например, обработанный клеточный материал. Обработанный клеточный материал включает без ограничения кДНК, полученную в результате обратной транскрипции из РНК, амплифицированную РНК, амплифицированную кДНК, секвенированную ДНК, выделенную и/или очищенную РНК, выделенную и/или очищенную ДНК и выделенный и/или очищенный полипептид. Данные включают без ограничения информацию о стратификации субъекта и любые данные, полученные с помощью раскрытых в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе способов и систем, выполняется анализ, и на последующей стадии передачи данных будут переданы или пересланы результаты анализа.

[00235] Согласно некоторым вариантам осуществления любая стадия любого описанного в настоящем документе способа осуществляется с помощью программы системы программного обеспечения или модуля программного обеспечения на компьютере. Согласно дополнительным, или еще одним вариантам осуществления, данные из любой стадии любого описанного в настоящем документе способа передают в учреждения, или из учреждений, находящихся в пределах тех же, или в других странах, включая анализ, осуществляемый в одном учреждении в конкретном месте, и данные, направляемые в другое место или непосредственно индивидууму в той же или в другой стране. Согласно дополнительным, или еще одним вариантам осуществления, данные из любой стадии любого описанного в настоящем документе способа передают в и/или получают из учреждения, находящегося в пределах той же или в другой стране, включая анализ входных данных, таких как генетический или обработанный клеточный материал, осуществляемый в одном учреждении в конкретном месте, и соответствующие данные, пересылаемые в другое место, или непосредственно индивидууму, как, например, данные, относящиеся к диагнозу, определению прогноза, ответа на терапию и т. д., в тех же или в других месте или стране.

[00236] Бизнес-методы использования компьютера

[00237] В описанных в настоящем документе способах могут использоваться один или более компьютеров. Компьютер можно применять для управления информацией о клиентах и образцах, как, например, отслеживания информации об образцах или клиентах, управления базой данных, анализа данных молекулярного профилирования, анализа цитологических данных, хранения данных, выставления счетов, маркетинга, отчетности о результатах, сохранения результатов или их комбинации. Компьютер может включать

монитор или другое средство графического взаимодействия для отображения данных, результатов, информации о счетах, маркетинговой информации (например, демографические данные), информации о клиентах или информации об образцах. Компьютер также может включать средства для ввода данных или информации. Компьютер может включать процессор и несъемный или съемный носитель или их комбинацию. Доступ к компьютеру может иметь пользователь, находящийся в непосредственной близости от компьютера, например, с помощью клавиатуры и/или мыши, или пользователь, который не обязательно имеет доступ к физическому компьютеру, через среду передачи данных, такую как модем, подключение к Интернету, телефонное соединение или несущая информационные сигналы волна в рамках проводной или беспроводной связи. В некоторых случаях компьютер может быть подключен к серверу или другому устройству связи для передачи информации от пользователя к компьютеру или от компьютера к пользователю. В некоторых случаях пользователь может хранить данные или информацию, полученные с компьютера через среду передачи данных, на носителе, таком как съемный носитель. Предполагается, что данные, относящиеся к способам, могут передаваться через такие сети или соединения для приема и/или просмотра пользователем. Получающая сторона без ограничения может быть индивидуумом, медицинским работником или менеджером по продаже медицинских услуг. Согласно одному варианту осуществления машиночитаемый носитель включает носитель, подходящий для передачи результата анализа биологического образца, такого как молекулярный профиль экзосом. Носитель может включать результат касательно молекулярного профиля экзосом субъекта, причем такой результат получен с применением описанных в настоящем документе способов.

[00238] Лицо, получающее диагноз, прогноз или выбирающее пациента для лечения антагонистом IL18R1, может вводить информацию об образцах в базу данных для одного или более из следующего: компьютерное отслеживание ресурсов, отслеживание результатов анализа, отслеживание заказа, работа с клиентами, клиентское обслуживание, выставление счетов и продажи. Информация об образцах может включать без ограничения следующее: имя клиента, уникальная идентификация клиента, медицинский работник, привязанный к клиенту, назначенный анализ или анализы, результаты анализа, статус в отношении адекватности, указанные тесты адекватности, медицинский анамнез индивидуума, предварительный диагноз, предполагаемый диагноз, история образца, поставщик страховых услуг, медицинская организация, сторонний центр тестирования или любая информация, подходящая для хранения в базе данных. История образца может

включать без ограничения: возраст образца, тип образца, способ получения, способ хранения или способ транспортировки.

[00239] Доступ к базе данных может иметь клиент, медицинский работник, поставщик страховых услуг или другая третья сторона. Доступ к базе данных может осуществляться в форме электронной связи, как, например, через компьютер или телефон. Доступ к базе данных можно получить через посредника, такого как представитель по работе с клиентами, представитель по коммерческим вопросам, консультант, независимый центр тестирования или медицинский работник. Доступность или уровень доступа к базе данных или информации об образцах, такой как результаты анализов, могут изменяться после оплаты предоставленных или предоставляемых в будущем продуктов и услуг. Уровень доступа к базе данных или информации об образцах может быть ограничен в соответствии с общепринятыми или юридическими требованиями конфиденциальности пациента или клиента.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) субъекту, при условии, что у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP, представленных в таблицах 1-5.

2. Способ снижения активности или уровня экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) у субъекта с генотипом, характеризующимся наличием одного или более SNP, представленных в таблицах 1-5, причем способ предусматривает введение субъекту модулятора IL18R1.

3. Способ согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, дополнительно предусматривающий определение генотипа субъекта.

4. Способ согласно варианту осуществления 3, в котором определение генотипа субъекта предусматривает определение наличия или отсутствия одного или более SNP, представленных в таблицах 1-5.

5. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию.

6. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором у субъекта не наблюдается минорного аллеля, представленного в таблицах 1-5.

7. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).

8. Способ согласно варианту осуществления 7, в котором IBD предусматривает болезнь Крона и/или язвенный колит.

9. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13001325, rs1420101, rs12479210, rs950880, rs13020553, rs13019081, rs12712141, rs2287037, rs1420102, rs12466380, rs1997467, rs1558619, rs1420088, rs12999364, rs4142132, rs12987977, rs11690443, rs1362350, rs12996505, rs873022, rs974389, rs3771177, rs3732129, rs17026974, rs6706844, rs13020793, rs11685480, rs1558622, rs10183388, rs12712135, rs10189711, rs11685424, rs10189202, rs10191914, rs11123918, rs1968171, rs6733174, rs59247511, rs1558620, rs1921622, rs12998521, rs13017455, rs1362349, rs11123923, rs10190555, rs1035127, rs17027087, rs2080289, rs4851570, rs17027060, rs12712145, rs1420098, rs3732123, rs2287034, rs3860444, rs3821203, rs56258475, rs2270298, rs4851006, rs6710885, rs1568681, rs2241117, rs17027037, rs2270297, rs6753717, rs3755274, rs17027071, rs6750020, rs17027006, rs11683700, rs2058622, rs4851007, rs3732126, rs1807782, rs12469506, rs4851575, rs3771172, rs11465633, rs1135354, rs1558627, rs55927292, rs3771171, rs13015714, rs2160202, rs55883125, rs2041740, rs1035130, rs1420103, rs67723747, rs6543116, rs55664618, rs4851005, rs17027056, rs1420089, rs62152661, rs1420095, rs56030066, rs62152714, rs17696376, rs12105808, rs78248680, rs56151044, rs62152662, rs17651485, rs3771170, rs11123926, rs76721133, rs4988955, rs9807962, rs9808453, rs13424006, rs11695627, rs3771166, rs10173193, rs11465575, rs4851566, rs9308857, rs1974675, rs6751967, rs3771162, rs56386507, rs1997466, rs12712140 и rs1362348, или SNP в неравновесном сцеплении с ними, или их комбинацию.

10. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13001325.

11. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420101.

12. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12479210.

13. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs950880.

14. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13020553.
15. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13019081.
16. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12712141.
17. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2287037.
18. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420102.
19. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12466380.
20. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1997467.
21. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1558619.
22. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420088.
23. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12999364.
24. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4142132.
25. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12987977.
26. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11690443.
27. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1362350.
28. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12996505.
29. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs873022.
30. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs974389.

31. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771177.
32. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3732129.
33. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17026974.
34. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6706844.
35. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13020793.
36. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11685480.
37. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1558622.
38. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10183388.
39. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12712135.
40. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10189711.
41. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11685424.
42. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10189202.
43. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10191914.
44. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11123918.
45. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1968171.
46. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6733174.
47. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs59247511.

48. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1558620.
49. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1921622.
50. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12998521.
51. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13017455.
52. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1362349.
53. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11123923.
54. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10190555.
55. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1035127.
56. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027087.
57. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2080289.
58. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851570.
59. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027060.
60. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12712145.
61. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420098.
62. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3732123.
63. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2287034.
64. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3860444.

65. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3821203.
66. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs56258475.
67. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2270298.
68. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851006.
69. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6710885.
70. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1568681.
71. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2241117.
72. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027037.
73. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2270297.
74. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6753717.
75. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3755274.
76. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027071.
77. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6750020.
78. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027006.
79. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11683700.
80. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2058622.
81. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851007.

82. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3732126.
83. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1807782.
84. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12469506.
85. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851575.
86. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771172.
87. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11465633.
88. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1135354.
89. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1558627.
90. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs55927292.
91. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771171.
92. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13015714.
93. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2160202.
94. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs55883125.
95. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs2041740.
96. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1035130.
97. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420103.
98. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs67723747.

99. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6543116.
100. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs55664618.
101. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851005.
102. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17027056.
103. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420089.
104. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs62152661.
105. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1420095.
106. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs56030066.
107. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs62152714.
108. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17696376.
109. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12105808.
110. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs78248680.
111. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs56151044.
112. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs62152662.
113. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs17651485.
114. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771170.
115. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11123926.

116. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs76721133.
117. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4988955.
118. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs9807962.
119. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs9808453.
120. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs13424006.
121. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11695627.
122. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771166.
123. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs10173193.
124. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs11465575.
125. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs4851566.
126. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs9308857.
127. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1974675.
128. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs6751967.
129. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs3771162.
130. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs56386507.
131. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1997466.
132. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs12712140.

133. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают rs1362348.

134. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором у субъекта имеется CD.

135. Способ согласно варианту осуществления 134, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 1.

136. Способ согласно варианту осуществления 134, в котором однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован со структурой.

137. Способ согласно варианту осуществления 136, в котором образование структур ограничено тонкотолстокишечной областью кишечника.

138. Способ согласно варианту осуществления 136 или 137, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 2.

139. Способ согласно варианту осуществления 134, в котором однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован с риском развития у субъекта морфологических дефектов клеток Панета подвздошной кишки.

140. Способ согласно варианту осуществления 139, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 3.

141. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором у субъекта имеется IBD.

142. Способ согласно варианту осуществления 141, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 4.

143. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором у субъекта имеется UC.

144. Способ согласно варианту осуществления 143, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 5.

145. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные на фиг. с 1A по фиг. 1QQQQQQQ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Компьютерная система для оценки биологического образца от субъекта, причем система предусматривает:

а) центральную вычислительную среду;

б) устройство ввода, функционально связанное с указанной центральной вычислительной средой, причем указанное устройство ввода выполнено с возможностью

получения информации о наличии или отсутствии в биологическом образце генотипа, который коррелирует с болезненным состоянием;

с) обученный алгоритм, выполняемый указанной центральной вычислительной средой, причем обученный алгоритм выполнен с возможностью применения информации о наличии или отсутствии генотипа для классификации указанного биологического образца как такового, который подтверждает заболевание, или как нормального образца, с точностью по меньшей мере 85%; и

d) устройство вывода, функционально связанное с указанной центральной вычислительной средой, причем указанное устройство вывода выполнено с возможностью предоставления информации о классификации пользователю.

2. Компьютерная система согласно варианту осуществления 1, где болезненное состояние предусматривает воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

3. Компьютерная система согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где болезненное состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброstenоз.

4. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где биологический образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или ткань.

5. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию.

6. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

7. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP относится к rs10213846 и предусматривает аллель «G» или «Т».

8. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

9. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

10. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

11. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

12. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

13. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1.

14. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2.

15. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3.

16. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4.

17. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5.

18. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6.

19. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7.

20. Компьютерная система согласно варианту осуществления 5, где LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.

21. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), находящихся в гене, кодирующем IL18R1.

22. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или

язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

23. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное устройство вывода предоставляет отчет, в котором обобщена указанная информация касательно указанной классификации.

24. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный отчет предусматривает рекомендации по лечению указанного болезненного состояния.

25. Компьютерная система согласно варианту осуществления 24, где лечение предусматривает введение модулятора активности или экспрессии IL18R1.

26. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1.

27. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1.

28. Компьютерная система согласно варианту осуществления 26, где агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу.

29. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 26-27, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист.

30. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM).

31. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM).

32. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-31, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

33. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-31, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или

антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

34. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-31, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18.

35. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.

36. Компьютерная система согласно варианту осуществления 25, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида.

37. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-36, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое.

38. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-38, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18.

39. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 25-38, где модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1.

40. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный генотип определяют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию.

41. Применение композиции, содержащей одно или более связывающих средств для получения отчета, в котором представлены результаты классификации биологического образца от субъекта как подтверждающего заболевание или не подтверждающего заболевание, причем одно или более связывающих средств специфически связываются с

одним или более полиморфизмами одного или более генов, выбранных из MAP4K4, IL1RL1, TMEM182 и IL18RAP, или комплементарными им последовательностями.

42. Применение согласно варианту осуществления 41, в котором получение отчета дополнительно предусматривает:

- (a) получение биологического образца у субъекта;
- (b) анализ биологического образца от субъекта для выявления наличия одного или более полиморфизмов одного или более генов;
- (c) получение отчета на основе результата из стадии (b); и
- (d) определение того, имеется ли у указанного субъекта заболевание или предрасположенность к его развитию на основе результатов из стадии (b).

43. Применение согласно варианту осуществления 41 или 42, в котором болезненное состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

44. Применение согласно варианту осуществления 41 или варианту осуществления 42, в котором болезненное состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз.

45. Применение согласно любому из вариантов осуществления 41-44, в котором биологический образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или ткань.

46. Применение согласно варианту осуществления 42, в котором стадия анализа (b) предусматривает: (a) приведение биологического образца в контакт с одним или более связывающими средствами, которые специфически связываются с одним или более полиморфизмами; и (b) определение того, связывается ли биологический образец специфически с указанным одним или более связывающими средствами, причем связывание биологического образца с одним или более связывающими средствами указывает на наличие полиморфизма у субъекта.

47. Применение согласно варианту осуществления 46, в котором выявление на стадии анализа (b) предусматривает секвенирование биологического образца.

48. Применение согласно варианту осуществления 46, в котором выявление на стадии анализа (b) предусматривает определение количества ДНК, содержащей один или более полиморфизмов.

49. Применение согласно варианту осуществления 48, в котором количественное определение предусматривает ПЦР.

50. Применение согласно варианту осуществления 49, в котором ПЦР предусматривает ПЦР в режиме реального времени.

51. Применение согласно варианту осуществления 48, в котором количественное определение предусматривает гибридизацию.

52. Композиция, содержащая одно или более связывающих средств, которые специфически связываются с одним или более полиморфизмами одного или более генов, выбранных из MAP4K4, IL1RL1, TMEM182 и IL18RAP, или комплементарными им последовательностями, причем одно или более связывающих средств выбраны для классификации биологического образца как подтверждающего заболевание или не подтверждающего заболевание.

53. Композиция согласно варианту осуществления 52, где одно или более связывающих средств предусматривают олигонуклеотиды.

54. Композиция согласно варианту осуществления 53, где олигонуклеотиды предусматривают РНК или ДНК.

55. Композиция согласно варианту осуществления 52, где одно или более связывающих средств предусматривают аптамеры, антитела, пептидо-нуклеиновые кислоты или пиранозил-РНК.

56. Композиция согласно варианту осуществления 52, где один или более полиморфизмов предусматривают делеции или дупликации.

57. Набор для диагностического выявления заболевания или состояния у субъекта, причем набор содержит: (а) по меньшей мере одно связывающее средство, которое специфически связывается с одним или более полиморфизмами одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из MAP4K4, IL1RL1, TMEM182 и IL18RAP, или комплементарными им последовательностями, причем по меньшей мере одно связывающее средство выбрано для выявления болезненного состояния или отсутствия болезненного состояния; и (b) реагенты для выявления связывания указанного по меньшей мере одного связывающего средства с образцом ДНК от субъекта.

58. Набор согласно варианту осуществления 57, где композиция содержит связывающие средства не более чем для 10000 генов.

59. Набор согласно варианту осуществления 57, где по меньшей мере одно связывающее средство предусматривает по меньшей мере один олигонуклеотид.

60. Набор согласно варианту осуществления 57, где по меньшей мере одно связывающее средство предусматривает по меньшей мере один аптамер, антитело, пептидо-нуклеиновую кислоту или пиранозил-РНК.

61. Набор согласно варианту осуществления 57, где по меньшей мере одно связывающее средство мечено выявляемой меткой.

62. Набор согласно варианту осуществления 57, где по меньшей мере одно связывающее средство иммобилизовано на поверхности.

63. Система получения отчета, в котором представлены результаты классификации биологического образца от субъекта как подтверждающего заболевание или не подтверждающего заболевание, предусматривающая: (a) компьютерную систему, которая (i) генерирует молекулярный профиль образца ДНК на основе наличия одного или более полиморфизмов одного или более генов, выбранных из MAP4K4, IL1RL1, TMEM182 и IL18RAP, или комплементарных им последовательностей, и (ii) генерирует отчет, в котором представлены результаты классификации биологического образца, на основе указанного молекулярного профиля; и (b) экран компьютера, на котором отображается указанный отчет.

64. Система согласно варианту осуществления 63, где наличие одного или более полиморфизмов определяется по результату анализа указанного образца ДНК, при этом результат вводится в базу данных.

65. Система согласно варианту осуществления 64, дополнительно предусматривающая ввод указанного результата.

Примеры

[00240] Пример 1. SNP в IL18R1, ассоциированные с болезнью Крона

[00241] Субъектов отбирали и диагностировали на предмет страдают ли они воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или нет. Некоторых пациентов с IBD далее охарактеризовали как страдающих болезнью Крона (CD) или неспецифическим язвенным колитом (UC). Диагноз ставили на основе стандартных эндоскопических, гистологических и/или рентгенологических признаков. Отобранных субъектов дополнительно охарактеризовали на основе генетических и/или фенотипических признаков.

[00242] Образцы крови собирали у субъектов на момент включения в исследование. Генотипирование проводили на образцах с применением Illumina ImmunoChip (Illumina, San Diego, CA) согласно протоколу производителя. Маркеры исключали из анализа на основе равновесия Харди-Вайнбергар $\leq 1,0E-5$, скорости генотипирования $< 95\%$, частоты минорного аллеля $< 1\%$. Связанных родством индивидуумов (оценка $P_i\text{-hat} > 0,25$) идентифицировали с использованием идентичности аллелей, вызванной происхождением от общего аллеля-предшественника, и исключали из исследования (PLINK). Смешение использовали для оценки доли этнической или расовой принадлежности для всех

индивидуумов. В исследование включали только субъектов, идентифицированных по смешению как представителей европеоидной расы (доля <0,75).

[00243] Были проведены многочисленные крупномасштабные исследования типа «случай-контроль», включающие CD, UC и IBD, а также субклинические фенотипы CD, UC и IBD в популяциях, с использованием маркеров однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на основе генов. В исследования включали субъектов, отобранных в Cedars-Sinai Inflammatory Bowel Disease Centers. В исследования также включали данные GWAS, полученные из Международного генетического консорциума по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDGC), и группы из DeLange et al., «Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease,» Nature Genetics. Vol. 49, No. 2 (Февраль 2017). Результаты показали, что SNP в локусе IL18R1, как раскрыто в **Таблице 1**, значительно ассоциированы с болезнью Крона.

[00244] Данные генотипирования получали из образцов ткани, взятых у пациентов, у которых было диагностировано IBD, и у здоровых пациентов без IBD. Картирование eQTL проводили по этим образцам. Транскриптомные данные получали на основе ткани. Кратко, идентифицировали невоспаленную ткань из фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) краев резекции у субъектов, нуждающихся в хирургическом вмешательстве в Cedars-Sinai Medical Center for Crohn's. Полную толщину ткани подвздошной кишки соскребали с FFPE срезов ткани с последующей экстракцией РНК с использованием набора RNeasy FFPE (Qiagen) в соответствии с инструкциями производителя. Набор Transplex Whole Transcriptome Amplification (WTA2, Sigma) использовали для синтеза и амплификации кДНК. Последующую очистку продукта кДНК проводили с помощью набора PCR Purification (Qiagen). Качество образца подтверждали с помощью Agilent Bioanalyzer. Для образцов, прошедших контроль качества, проводили мечение Cy5 с помощью набора ULST Fluorescent Labeling (Kreatech) и гибридизацию (выполняемую дважды для каждого образца) с помощью Whole Human Genome 4x44k Microarrays (Agilent).

[00245] Данные одноканального микроматричного анализа экспрессии получали с применением программного обеспечения для выделения признаков Agilent, предоставленного Genome Technology Access Center при Вашингтонском университете в г. Сент-Луис. Необработанные данные по экспрессии, доступные в виде технических дубликатов, нормализовали с применением программного обеспечения LIMMA, применяемого в версии R 3.2.2. Обработка данных по экспрессии включала поправку на фон данных по экспрессии, с последующей log₂-трансформацией и квантильной нормализацией. Неконтролируемую иерархическую кластеризацию данных по экспрессии

использовали для удаления резко отклоняющихся субъектов. Картирование eQTL проводили с помощью программного обеспечения Matrix eQTL R с использованием имеющихся данных пациентов по экспрессии и генотипу. Ассоциации между генотипом и уровнем экспрессии зонда определяли с использованием модели линейной регрессии с аддитивными эффектами генотипа. Все ассоциации корректировали с учетом пола, возраста и подструктуры популяции с использованием первых двух основных компонентов. Границы генов определяли с использованием окна размером 1 мегабаза вокруг положения начала транскрипции данного гена, как получено из UCSC Genome Browser. Для картирования cis-eQTL использовали cis расстояние 1 мегабаза от границ гена. Cis-eQTL определяли как сигналы ассоциации от SNP, расположенных в пределах 1 мегабазы от каждой границы гена. Уровень ложноположительных результатов (FDR) оценивали для корректировки множественного тестирования с использованием матричного eQTL в соответствии с методом Беньямини-Хохберга. Необходимо отметить, что вычисление FDR в матрице eQTL не учитывает неравновесное сцепление между SNP и может быть чрезмерно строгим. Отрицательное значение бета указывает на снижение экспрессии гена IL18R1. Положительное значение бета указывает на увеличение экспрессии гена IL18R1.

[00246] В Таблицах 1-5 представлен мета-анализ SNP и/или инсерционно-делеционных полиморфизмов, рассматриваемых как прогностический фактор для заболевания (IBD, CD, UC), фенотипа и/или пригодности для лечения модулятором IL18R1 (порог p-значения $1,0 \times 10^{-3}$). На Фиг. 1А - Фиг. 1QQQQQQQQ приведен полный мета-анализ, без порога p-значения. Эти результаты показывают строгие ассоциации между SNP, перечисленными в таблицах, и связанными заболеваниями (IBD, CD, UC) и фенотипами. Результаты также показывают, что конкретные SNP связаны со сниженной или увеличенной экспрессией IL18R1, MAP4K4, IL1RL1, TMEM182 и IL18RAP у пациентов, у которых диагностировано IBD, CD или UC, имеющих указанный фенотип. В Таблице 6 и Таблице 7 приведено описание названий столбцов и строк в Таблицах 1-5 и на Фиг. 1А - Фиг. 1QQQQQQQQ.

[00247] Для определения генотипа Панета, данные генотипирования собирали у пациентов с болезнью Крона (CD) с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки, как определено с применением классификации, изложенной в VanDussen et al., "Genetic Variants Synthesize the Produce Paneth Cell Phenotypes That Define Subtypes of Crohn's Disease," *Gastroenterology* 2014; 146:200-209.

Таблица 1. SNP в IL18R1, значительно коррелирующие с заболеванием Крона (CD)

ФЕНО-ТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	параметры_СН2	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_05468	rs13001325	<1,0E-3	A	94040	-0,1236	102939036	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_24148	rs1420101	<1,0E-3	A	94080	-0,1230	102957716	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_15593	rs12479210	<1,0E-3	A	94088	-0,1226	102949161	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_98994	rs950880	<1,0E-3	A	94092	-0,1212	102932562	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_98258	rs13020553	<1,0E-3	G	94088	-0,1213	102931826	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_17254	rs13019081	<1,0E-3	C	91372	-0,1206	102950822	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_19499	rs12712141	<1,0E-3	A	94101	0,1112	102953067	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_45460	rs2287037	<1,0E-3	A	90448	-0,1179	102979028	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_15251	rs1420102	<1,0E-3	G	94059	0,1104	102948819	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_15371	rs12466380	<1,0E-3	A	94097	0,1100	102948939	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_17505	rs1997467	<1,0E-3	A	94088	0,1100	102951073	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_97982	rs1558619	<1,0E-3	C	94094	0,1099	102931550	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_05866	rs1420088	<1,0E-3	A	94092	0,1099	102939434	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_40561	rs12999364	<1,0E-3	A	94085	-0,1139	102974129	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_03914	rs4142132	<1,0E-3	G	94098	0,1096	102937482	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_41768	rs12987977	<1,0E-3	C	94101	-0,1136	102975336	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_02563	rs11690443	<1,0E-3	T	94088	0,1095	102936131	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_18230	rs1362350	<1,0E-3	G	93070	0,1104	102951798	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_98234	rs12996505	<1,0E-3	A	94097	0,1092	102931802	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_22115	rs873022	<1,0E-3	A	94097	-0,1245	102955683	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_03413	rs974389	<1,0E-3	G	94098	0,1090	102936981	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_22292	rs3771177	<1,0E-3	A	94098	-0,1244	102955860	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_23964	rs3732129	<1,0E-3	G	94095	-0,1243	102957532	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_18792	rs17026974	<1,0E-3	A	94079	-0,1243	102952360	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_06844	rs6706844	<1,0E-3	A	94078	0,1086	102940412	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_98358	rs13020793	<1,0E-3	G	94087	0,1086	102931926	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_93518	rs11685480	<1,0E-3	G	94076	0,1084	102927086	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_96579	rs1558622	<1,0E-3	G	94067	0,1083	102930147	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_98679	rs10183388	<1,0E-3	G	94099	0,1082	102932247	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_97380	rs12712135	<1,0E-3	A	94095	0,1081	102930948	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_97313	rs10189711	<1,0E-3	A	94093	0,1080	102930881	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_93413	rs11685424	<1,0E-3	G	94097	0,1079	102926981	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_96812	rs10189202	<1,0E-3	A	94101	0,1078	102930380	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_97089	rs10191914	<1,0E-3	A	94098	0,1078	102930657	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_01669	rs11123918	<1,0E-3	A	93761	0,1081	102935237	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_99984	rs1968171	<1,0E-3	N A	NA	0,1121	102933552	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_95444	rs6733174	<1,0E-3	A	94099	0,1077	102929012	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_20622	rs59247511	<1,0E-3	G	88756	-0,1102	102954190	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2 _1022 97827	rs15586 20	<1,0E-3	A	89819	0,1088	102931 395	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 32499	rs19216 22	<1,0E-3	G	94090	0,1070	102966 067	MAP4K 4	0,04 96	0,0167	0
CD по сравнению с контролем	rs1299 8521	rs12998 521	<1,0E-3	A	92721	-0,1116	102974 417	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 31174	rs13017 455	<1,0E-3	A	91754	-0,1103	102964 742	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 18404	rs13623 49	<1,0E-3	C	87425	-0,1071	102951 972	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 34276	rs11123 923	<1,0E-3	A	94070	-0,1068	102967 844	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 60488	rs10190 555	<1,0E-3	A	93178	0,1198	102994 056	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 86351	rs10351 27	<1,0E-3	A	94060	0,1189	103019 919	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 82350	rs17027 087	<1,0E-3	A	94100	-0,1165	103015 918	IL1RL1	- 0,06 73	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 61452	rs20802 89	<1,0E-3	A	94058	-0,1164	102995 020	IL1RL1	- 0,06 73	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 72819	rs48515 70	<1,0E-3	G	94084	-0,1161	103006 387	IL1RL1	- 0,06 73	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 73999	rs17027 060	<1,0E-3	G	94097	-0,1158	103007 567	IL1RL1	- 0,06 73	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 75142	rs12712 145	<1,0E-3	A	94090	0,1178	103008 710	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_50711	rs1420098	<1,0E-3	G	86682	-0,1084	102984279	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_84509	rs3732123	<1,0E-3	G	94095	-0,1159	103018077	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_77020	rs2287034	<1,0E-3	A	94095	-0,1156	103010588	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_74055	rs3860444	<1,0E-3	A	94084	0,1172	103007623	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_63304	rs3821203	<1,0E-3	A	94040	-0,1155	102996872	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_65744	rs56258475	<1,0E-3	G	94064	-0,1154	102999312	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_58511	rs2270298	<1,0E-3	G	94101	-0,1153	102992079	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_91170	rs4851006	<1,0E-3	A	93111	-0,1164	103024738	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_43969	rs6710885	<1,0E-3	G	87495	-0,1078	102977537	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_81128	rs1568681	<1,0E-3	G	94078	0,1169	103014696	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_69475	rs2241117	<1,0E-3	A	94101	0,1168	103003043	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_61316	rs17027037	<1,0E-3	G	94084	-0,1150	102994884	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_59107	rs2270297	<1,0E-3	A	94087	0,1167	102992675	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_59593	rs6753717	<1,0E-3	A	94088	0,1167	102993161	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_68827	rs3755274	<1,0E-3	A	94096	0,1165	103002395	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_79106	rs17027071	<1,0E-3	A	94100	-0,1148	103012674	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_61146	rs6750020	<1,0E-3	G	94092	0,1165	102994714	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_31764	rs17027006	<1,0E-3	C	94096	-0,1150	102965332	IL1RL1	-0,0663	0,0409	IL1RL1
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_63237	rs11683700	<1,0E-3	A	94100	-0,1146	102996805	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_51856	rs2058622	<1,0E-3	A	94099	0,1166	102985424	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_91245	rs4851007	<1,0E-3	A	94090	0,1162	103024813	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_80394	rs3732126	<1,0E-3	C	89806	-0,1162	103013962	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_99579	rs1807782	<1,0E-3	G	94057	0,1159	103033147	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_32303	rs12469506	<1,0E-3	A	94099	-0,1139	102965871	IL1RL1	-0,0659	0,0477	IL1RL1
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_91635	rs4851575	<1,0E-3	G	93053	0,1164	103025203	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_52244	rs3771172	<1,0E-3	A	94093	-0,1129	102985812	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_64165	rs11465633	<1,0E-3	A	93025	-0,1139	102997733	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_80734	rs1135354	<1,0E-3	C	94075	-0,1127	103014302	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_51116	rs1558627	<1,0E-3	G	92154	0,1166	102984684	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_31293	rs55927292	<1,0E-3	A	94066	-0,1129	102964861	IL1RL1	-0,0700	0,0305	IL1RL1
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_52382	rs3771171	<1,0E-3	G	93096	-0,1132	102985950	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_38297	rs13015714	<1,0E-3	C	94091	0,1140	102971865	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_52586	rs2160202	<1,0E-3	A	93116	-0,1130	102986154	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_90763	rs55883125	<1,0E-3	A	89792	-0,1132	103024331	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_56166	rs2041740	<1,0E-3	A	89771	0,1128	102989734	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_67834	rs1035130	<1,0E-3	A	87767	-0,1101	103001402	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_15064	rs1420103	<1,0E-3	A	94095	0,1050	102948632	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_36239	rs67723747	<1,0E-3	N A	NA	-0,1089	102969807	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1022_94158	rs6543116	<1,0E-3	A	94078	0,1020	102927726	NA	NA	NA	NA

CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_82648	rs55664618	<1,0E-3	A	94101	-0,0865	103016216	IL1RL1	-0,0559	0,0418	0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_77984	rs4851005	<1,0E-3	A	94039	-0,0752	103011552	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_73483	rs17027056	<1,0E-3	A	94095	-0,1052	103007051	NA	NA	NA	NA
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_04821	rs1420089	<1,0E-3	G	94092	0,0653	102938389	IL1R2, IL1RL2	0,231497338126034,0,122966178554851	0,0403730838316627,0,0456541874537971	0,0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_26078	rs62152661	<1,0E-3	G	94094	0,0636	102959646	IL1R2, IL1RL2	0,231497338126034,0,122966178554851	0,0403730838316627,0,0456541874537971	0,0
CD по сравнению с контролем	imm_2_1023_79334	rs1420095	<1,0E-3	G	94076	0,0691	103012902	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0,0838534335200365,0,11811725329138, -0,2318647885	0,00372427407991006,0,0200804208351232,0,0239002404371004,0,0257	0,0,0,0,0

									7383 6, 0,17 0724 3641 6156 9, - 0,26 3402 6450 0044 6	51932 90180 87, 0,0334 28439 22870 19	
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 69466	rs56030 066	<1,0E-3	C	94101	0,0688	103003 034	IL1R1, IL18RA P, RPL31, IL1RL2, RPL31	0,08 3853 4335 2003 65, 0,11 8117 2532 9138 , - 0,23 1864 7885 7383 6, 0,17 0724 3641 6156 9, - 0,26 3402 6450 0044 6	0,0037 24274 07991 006, 0,0200 80420 83512 32, 0,0239 00240 43710 04, 0,0257 51932 90180 87, 0,0334 28439 22870 19	0, 0, 0, 0, 0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 99158	rs62152 714	<1,0E-3	G	94099	0,0668	103032 726	IL1R1, IL18RA P, RPL31, 65,	0,08 3853 4335 2003 65, 0,0200	0,0037 24274 07991 006, 0,0200	0, IL18R AP, 0, 0, 0

								IL1RL2, RPL31	0,11 8117 2532 9138 , - 0,23 1864 7885 7383 6, 0,17 0724 3641 6156 9, - 0,26 3402 6450 0044 6	80420 83512 32, 0,0239 00240 43710 04, 0,0257 51932 90180 87, 0,0334 28439 22870 19 19	
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 31585	rs17696 376	<1,0E-3	A	94096	0,0625	102965 153	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,04 9683 0463 2082 74, 0,23 7344 3783 9605 6, 0,12 6970 2544 2693 9	0,0406 80459 60476 85, 0,0430 46343 81681 61, 0,0469 36065 76706 77	0, 0, 0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 40654	rs12105 808	<1,0E-3	T	94095	0,0604	102974 222	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,04 9683 0463 2082 74, 0,23 7344	0,0406 80459 60476 85, 0,0430 46343 81681	0, 0, 0

									3783 9605 6, 0,12 6970 2544 2693 9	61, 0,0469 36065 76706 77	
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 35102	rs78248 680	<1,0E-3	G	94094	0,0599	102968 670	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,04 9683 0463 2082 74, 0,23 7344 3783 9605 6, 0,12 6970 2544 2693 9	0,0406 80459 60476 85, 0,0430 46343 81681 61, 0,0469 36065 76706 77	0, 0, 0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 77761	rs56151 044	<1,0E-3	A	94074	-0,0625	103011 329	TMEM1 82	- 0,21 42	0,0381	0
CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 28773	rs62152 662	<1,0E-3	A	93166	0,0592	102962 341	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,04 9683 0463 2082 74, 0,23 7344 3783 9605 6, 0,12 6970 2544 2693 9	0,0406 80459 60476 85, 0,0430 46343 81681 61, 0,0469 36065 76706 77	0, 0, 0

CD по сравнению с контролем	imm_2 _1023 68082	rs17651 485	<1,0E-3	A	94085	-0,0607	103001 650	TMEM1 82	- 0,21 42	0,0381	0
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 32499	rs19216 22	<1,0E-3	G	7967	1,2020	102966 067	MAP4K 4	0,04 96	0,0167	0
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 40561	rs12999 364	<1,0E-3	A	7967	0,8526	102974 129	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 41768	rs12987 977	<1,0E-3	C	7967	0,8526	102975 336	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 45460	rs22870 37	<1,0E-3	A	7965	0,8533	102979 028	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 24148	rs14201 01	<1,0E-3	A	7966	0,8529	102957 716	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	rs1299 8521	rs12998 521	<1,0E-3	A	7965	0,8541	102974 417	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 34276	rs11123 923	<1,0E-3	A	7967	0,8550	102967 844	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 05468	rs13001 325	<1,0E-3	A	7967	0,8551	102939 036	NA	NA	NA	NA

контролями без IBD											
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 15593	rs12479 210	<1,0E-3	A	7967	0,8553	102949 161	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1022 98258	rs13020 553	<1,0E-3	G	7966	0,8556	102931 826	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1022 98994	rs95088 0	<1,0E-3	A	7967	0,8559	102932 562	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 51116	rs15586 27	<1,0E-3	G	7956	1,1840	102984 684	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 52412	rs37711 70	<1,0E-3	A	7966	1,1830	102985 980	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 51856	rs20586 22	<1,0E-3	A	7967	1,1830	102985 424	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 38297	rs13015 714	<1,0E-3	C	7964	1,1790	102971 865	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с	imm_2 _1023 59107	rs22702 97	<1,0E-3	A	7967	1,1740	102992 675	NA	NA	NA	NA

контролями без IBD											
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 59593	rs67537 17	<1,0E-3	A	7967	1,1740	102993 161	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 60488	rs10190 555	<1,0E-3	A	7967	1,1740	102994 056	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 61146	rs67500 20	<1,0E-3	G	7967	1,1740	102994 714	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 68827	rs37552 74	<1,0E-3	A	7967	1,1740	103002 395	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 69475	rs22411 17	<1,0E-3	A	7967	1,1740	103003 043	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 75142	rs12712 145	<1,0E-3	A	7965	1,1720	103008 710	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 74055	rs38604 44	<1,0E-3	A	7967	1,1720	103007 623	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с	imm_2 _1023 81128	rs15686 81	<1,0E-3	G	7967	1,1710	103014 696	NA	NA	NA	NA

контролями без IBD											
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 82476	rs11123 926	<1,0E-3	C	7967	1,1700	103016 044	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 91245	rs48510 07	<1,0E-3	A	7965	1,1680	103024 813	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 15064	rs14201 03	<1,0E-3	A	7967	1,1660	102948 632	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1022 94158	rs65431 16	<1,0E-3	A	7967	1,1660	102927 726	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 99579	rs18077 82	<1,0E-3	G	7967	1,1670	103033 147	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 86351	rs10351 27	<1,0E-3	A	7962	1,1650	103019 919	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 18792	rs17026 974	<1,0E-3	A	7967	0,8639	102952 360	NA	NA	NA	NA
Болезнь Крона по сравнению с	imm_2 _1023 22115	rs87302 2	>1,0E-3	A	7967	0,8662	102955 683	NA	NA	NA	NA

контролями без IBD											
Болезнь Крона по сравнению с контролями без IBD	imm_2 _1023 23964	rs37321 29	>1,0E-3	G	7967	0,8662	102957 532	NA	NA	NA	NA

[00248] Пример 2. Ассоциации SNP в IL18R1 с CD и структурирующим фенотипом, ограниченным тонкотолстокишечной областью кишечника

[00249] Данные генотипирования получали у группы пациентов, у которых диагностирована болезнь Крона (CD) с образованием стриктур и CD, локализованным в тонкотолстокишечной области кишечника. Генотипирование проводили в Cedars-Sinai Medical Center с применением чипа Illumina Immuno-BeadChip. Маркеры исключали из анализа на основе равновесия Харди-Вайнбергар $\leq 10^{-4}$, пропусков в SNP $>2\%$, частоты минорного аллеля $< 1\%$. Связанных родством индивидуумов (оценка $Pi\text{-hat} > 0,25$) идентифицировали с использованием идентичности аллелей, вызванной происхождением от общего аллеля-предшественника, и исключали из исследования (PLINK). Смешение использовали для оценки доли этнической или расовой принадлежности для всех индивидуумов. В исследование включали только субъектов, идентифицированных по смешению как представителей европеоидной расы (доля $< 0,75$). В **Таблице 2** приведены SNP, ассоциированные с образованием стриктур с признаками пенетрации и CD, локализованными в тонкотолстокишечной области кишечника.

Таблица 2. SNP в IL18R1, ассоциированные с CD и структурирующим фенотипом с признаками пенетрации, ограниченным тонкотолстокишечной областью кишечника (L3 B2a+B2b по сравнению с B1)

По-пу-ля-ция	ФЕНО-ТИП	Маркер	dbSNP	p_зна-че-ние	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ванный_СН2	cis_eG ENE	eql_бета	eql_р	при-оритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02351116	rs15586 27	<1,0 E-3	G	6053	1,402 0	1029846 84	NA	NA	NA	NA

CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02352412	rs37711 70	<1,0 E-3	A	6063	1,396 0	1029859 80	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02351856	rs20586 22	<1,0 E-3	A	6064	1,395 0	1029854 24	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02338297	rs13015 714	<1,0 E-3	C	6062	1,380 0	1029718 65	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02359107	rs22702 97	<1,0 E-3	A	6064	1,371 0	1029926 75	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02359593	rs67537 17	<1,0 E-3	A	6064	1,371 0	1029931 61	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02360488	rs10190 555	<1,0 E-3	A	6064	1,371 0	1029940 56	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02361146	rs67500 20	<1,0 E-3	G	6064	1,371 0	1029947 14	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02368827	rs37552 74	<1,0 E-3	A	6064	1,371 0	1030023 95	NA	NA	NA	NA

CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02369475	rs22411 17	<1,0 E-3	A	6064	1,371 0	1030030 43	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02381128	rs15686 81	<1,0 E-3	G	6064	1,369 0	1030146 96	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02375142	rs12712 145	<1,0 E-3	A	6062	1,369 0	1030087 10	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02374055	rs38604 44	<1,0 E-3	A	6064	1,368 0	1030076 23	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02382476	rs11123 926	<1,0 E-3	C	6064	1,368 0	1030160 44	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02399579	rs18077 82	<1,0 E-3	G	6064	1,365 0	1030331 47	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02391245	rs48510 07	<1,0 E-3	A	6063	1,365 0	1030248 13	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02386351	rs10351 27	<1,0 E-3	A	6061	1,360 0	1030199 19	NA	NA	NA	NA

CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02294158	rs65431 16	<1,0 E-3	A	6064	1,354 0	1029277 26	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02315064	rs14201 03	<1,0 E-3	A	6064	1,354 0	1029486 32	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_1 02332499	rs19216 22	<1,0 E-3	A	6064	0,792 3	1029660 67	MAP4 K4	0,049 6	0,01 67	0

[00250] Пример 3. SNP в IL18R1, значительно коррелирующие с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки

[00251] Данные генотипирования получали у пациентов, у которых диагностирована болезнь Крона (CD) с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки, как определено с применением классификации, изложенной в VanDussen *et al.*, “Genetic Variants Synthesize the Produce Paneth Cell Phenotypes That Define Subtypes of Crohn’s Disease,” *Gastroenterology* 2014; 146:200-209. Генотипирование проводили в Cedars-Sinai Medical Center с применением чипа Illumina Immuno-BeadChip. Маркеры исключали из анализа на основе равновесия Харди-Вайнберга $\leq 10^{-4}$, пропусков в SNP $>2\%$, частоты минорного аллеля $< 1\%$. Связанных родством индивидуумов (оценка $P_i\text{-hat} > 0,25$) идентифицировали с использованием идентичности аллелей, вызванной происхождением от общего аллеля-предшественника, и исключали из исследования (PLINK). Смешение использовали для оценки доли этнической или расовой принадлежности для всех индивидуумов. В исследование включали только субъектов, идентифицированных по смешению как представителей европеоидной расы (доля $< 0,75$). Результаты показали, что SNP в локусе IL18R1, как раскрыто в **Таблице 3**, ассоциированы с морфологическими дефектами клеток Панета подвздошной кишки у субъектов с CD.

Таблица 3. SNP в IL18R1, значительно коррелирующие с дефектами клеток Панета подвздошной кишки

По-пу-ля-ция	ФЕНО-ТИП	Мар-кер	dbSNP	p_зна-чение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара-оснований_C H2	cis_eG ENE	eqtl_б ета	eqtl_p	при-оритет
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_102341343	rs76721133	<1,0E-3	C	155	3,1900	102974911	NA	NA	NA	NA

[00252] Пример 4. SNP в IL18R1, ассоциированные с воспалительным заболеванием кишечника

[00253] Были проведены многочисленные крупномасштабные исследования типа «случай-контроль», включающие воспалительное заболевание кишечника (IBD) в популяциях, с использованием маркеров однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на основе генов. В исследования включали субъектов, отобранных в Cedars-Sinai Inflammatory Bowel Disease Centers. В исследования также включали данные GWAS, полученные из Международного генетического консорциума по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDGC), и группы из DeLange et al., «Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease,» Nature Genetics. Vol. 49, No. 2 (Февраль 2017). Результаты показали, что SNP в локусе IL18R1, как раскрыто в **Таблице 4**, значительно ассоциированы с IBD.

Таблица 4. SNP в IL18R1, значительно коррелирующие с IBD

ФЕНО-ТИП	Мар-кер	dbSNP	p_зна-чение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара-оснований_CH2	cis_eG ENE	eqtl_бета	eqtl_p	при-оритет
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102305468	rs13001325	<1,0E-3	A	128356	-0,0989	102939036	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102324148	rs1420101	<1,0E-3	A	128415	-0,0988	102957716	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102315593	rs12479210	<1,0E-3	A	128424	-0,0983	102949161	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102341768	rs12987977	<1,0E-3	C	128443	-0,0963	102975336	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102298258	rs13020553	<1,0E-3	G	128429	-0,0972	102931826	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102298994	rs950880	<1,0E-3	A	128433	-0,0972	102932562	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102340561	rs12999364	<1,0E-3	A	128422	-0,0961	102974129	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102345460	rs2287037	<1,0E-3	A	123133	-0,0985	102979028	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	rs12998521	rs12998521	<1,0E-3	A	126705	-0,0946	102974417	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102317254	rs13019081	<1,0E-3	C	124874	-0,0962	102950822	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102323964	rs3732129	<1,0E-3	G	128430	-0,1016	102957532	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102322292	rs3771177	<1,0E-3	A	128438	-0,1016	102955860	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102322115	rs873022	<1,0E-3	A	128438	-0,1016	102955683	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_31879_2	rs1702_6974	<1,0E-3	A	128409	-0,1007	102952_360	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_31525_1	rs1420_102	<1,0E-3	G	128385	0,0883	102948_819	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_33117_4	rs1301_7455	<1,0E-3	A	125514	-0,0929	102964_742	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_31949_9	rs1271_2141	<1,0E-3	A	128443	0,0881	102953_067	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_30586_6	rs1420_088	<1,0E-3	A	128434	0,0878	102939_434	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29798_2	rs1558_619	<1,0E-3	C	128433	0,0877	102931_550	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_31537_1	rs1246_6380	<1,0E-3	A	128438	0,0876	102948_939	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_31750_5	rs1997_467	<1,0E-3	A	128423	0,0876	102951_073	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_30256_3	rs1169_0443	<1,0E-3	T	128429	0,0872	102936_131	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_30391_4	rs4142_132	<1,0E-3	G	128437	0,0870	102937_482	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_334276	rs1112_3923	<1,0E-3	A	128409	-0,0900	102967844	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_297380	rs1271_2135	<1,0E-3	A	128436	0,0869	102930948	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_318230	rs1362_350	<1,0E-3	G	127309	0,0876	102951798	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_303413	rs9743_89	<1,0E-3	G	128439	0,0867	102936981	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_298234	rs1299_6505	<1,0E-3	A	128438	0,0868	102931802	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_293518	rs1168_5480	<1,0E-3	G	128411	0,0864	102927086	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_293413	rs1168_5424	<1,0E-3	G	128439	0,0863	102926981	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_306844	rs6706_844	<1,0E-3	A	128412	0,0864	102940412	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_298679	rs1018_3388	<1,0E-3	G	128439	0,0863	102932247	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_298358	rs1302_0793	<1,0E-3	G	128421	0,0863	102931926	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29731_3	rs1018_9711	<1,0E-3	A	128434	0,0862	102930_881	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29657_9	rs1558_622	<1,0E-3	G	128397	0,0859	102930_147	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29544_4	rs6733_174	<1,0E-3	A	128441	0,0862	102929_012	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29681_2	rs1018_9202	<1,0E-3	A	128443	0,0856	102930_380	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_29708_9	rs1019_1914	<1,0E-3	A	128440	0,0856	102930_657	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_32062_2	rs5924_7511	<1,0E-3	A	122976	0,0876	102954_190	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_30166_9	rs1112_3918	<1,0E-3	A	127911	0,0857	102935_237	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_35071_1	rs1420_098	<1,0E-3	G	120004	-0,0906	102984_279	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_33176_4	rs1702_7006	<1,0E-3	C	128437	-0,0967	102965_332	IL1RL_1	-0,0663	0,0409	IL1RL_1
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_34396_9	rs6710_885	<1,0E-3	G	121235	-0,0902	102977_537	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_332499	rs1921622	<1,0E-3	G	128426	0,0853	102966067	MAP4K4	0,0496	0,0167	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_332303	rs12469506	<1,0E-3	A	128441	-0,0959	102965871	IL1RL1	-0,0659	0,0477	IL1RL1
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_361452	rs2080289	<1,0E-3	A	128393	-0,0956	102995020	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_372819	rs4851570	<1,0E-3	G	128424	-0,0955	103006387	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_352382	rs3771171	<1,0E-3	G	127351	-0,0960	102985950	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_352244	rs3771172	<1,0E-3	A	128434	-0,0954	102985812	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_382350	rs17027087	<1,0E-3	A	128442	-0,0952	103015918	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_352586	rs2160202	<1,0E-3	A	127368	-0,0957	102986154	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_391170	rs4851006	<1,0E-3	A	127366	-0,0957	103024738	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_331293	rs55927292	<1,0E-3	A	128397	-0,0950	102964861	IL1RL1	-0,0700	0,0305	IL1RL1

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_297827	rs1558620	<1,0E-3	A	124132	0,0848	102931395	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_377020	rs2287034	<1,0E-3	A	128430	-0,0950	103010588	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_363304	rs3821203	<1,0E-3	A	128369	-0,0950	102996872	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_373999	rs17027060	<1,0E-3	G	128438	-0,0950	103007567	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_365744	rs56258475	<1,0E-3	G	128385	-0,0949	102999312	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_361316	rs17027037	<1,0E-3	G	128418	-0,0949	102994884	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_358511	rs2270298	<1,0E-3	G	128440	-0,0947	102992079	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_384509	rs3732123	<1,0E-3	G	128437	-0,0947	103018077	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_379106	rs17027071	<1,0E-3	A	128442	-0,0943	103012674	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_363237	rs11683700	<1,0E-3	A	128441	-0,0943	102996805	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_364165	rs11465633	<1,0E-3	A	127248	-0,0940	102997733	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_318404	rs1362349	<1,0E-3	G	121312	0,0842	102951972	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_299984	rs1968171	<1,0E-3	NA	NA	0,0844	102933552	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_380394	rs3732126	<1,0E-3	C	124130	-0,0937	103013962	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_380734	rs1135354	<1,0E-3	C	128411	-0,0920	103014302	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_390763	rs55883125	<1,0E-3	A	124115	-0,0909	103024331	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_336239	rs67723747	<1,0E-3	NA	NA	-0,0921	102969807	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_360488	rs10190555	<1,0E-3	A	127048	0,0904	102994056	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_367834	rs1035130	<1,0E-3	A	121324	-0,0884	103001402	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_386351	rs1035127	<1,0E-3	A	128385	0,0885	103019919	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_375142	rs12712145	<1,0E-3	A	128424	0,0874	103008710	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_369475	rs2241117	<1,0E-3	A	128442	0,0866	103003043	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_368827	rs3755274	<1,0E-3	A	128437	0,0864	103002395	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_381128	rs1568681	<1,0E-3	G	128410	0,0864	103014696	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_359107	rs2270297	<1,0E-3	A	128426	0,0864	102992675	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_374055	rs3860444	<1,0E-3	A	128415	0,0863	103007623	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_351856	rs2058622	<1,0E-3	A	128439	0,0863	102985424	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_361146	rs6750020	<1,0E-3	G	128434	0,0861	102994714	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_391245	rs4851007	<1,0E-3	A	128428	0,0861	103024813	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_359593	rs6753717	<1,0E-3	A	128424	0,0859	102993161	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_399579	rs1807782	<1,0E-3	G	128384	0,0856	103033147	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_391635	rs4851575	<1,0E-3	G	127285	0,0857	103025203	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_351116	rs1558627	<1,0E-3	G	126175	0,0856	102984684	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_382648	rs55664618	<1,0E-3	A	128443	-0,0730	103016216	IL1RL1	-0,0559	0,0418	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_338297	rs13015714	<1,0E-3	C	128429	0,0844	102971865	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_356166	rs2041740	<1,0E-3	A	124067	0,0818	102989734	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_315064	rs1420103	<1,0E-3	A	128436	0,0754	102948632	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_294158	rs6543116	<1,0E-3	A	128409	0,0739	102927726	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_377984	rs4851005	<1,0E-3	A	128361	-0,0600	103011552	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_326078	rs62152661	<1,0E-3	G	128435	0,0593	102959646	IL1R2, IL1RL2	0,231497338126034, 0,122966178554851	0,0403730838316627, 0,0456	0, 0

										541874 537971	
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102304821	rs1420089	<1,0E-3	G	128433	0,0592	102938389	IL1R2, IL1RL2	0,231497338126034, 0,122966178554851	0,0403730838316627, 0,0456541874537971	0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102331585	rs17696376	<1,0E-3	A	128437	0,0588	102965153	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,0496830463208274, 0,237344378396056, 0,126970254426939	0,0406804596047685, 0,0430463438168161, 0,0469360657670677	0, 0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102340654	rs12105808	<1,0E-3	T	128437	0,0588	102974222	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,0496830463208274, 0,237344378396056, 0,126970254426939	0,0406804596047685, 0,0430463438168161, 0,0469360657670677	0, 0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102379334	rs1420095	<1,0E-3	G	128411	0,0625	103012902	IL1R1, IL18R, AP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0,0838534335200365, 0,11811725329138, 0,231864788573836, 0,170724364161569, 0,263402645000446	0,0037242740799100, -6, 0,0200804208351232, 0,0239002404371004	0, 0, 0, 0, 0

										, 0,0257 519329 018087 , 0,0334 284392 287019	
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102369466	rs56030066	<1,0E-3	C	128443	0,0623	103003034	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0,0838534335200365, 0,11811725329138, - 6, 0,231864780,200 8573836, 0,170724364161569, - 0,263402645000446	0,00372427407991006, 0,0200804208351232371004, 0,0257519329018087, 0,0334284392287019	0, 0, 0, 0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102335102	rs78248680	<1,0E-3	G	128435	0,0559	102968670	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,0496830463208274, 0,237344378396056, 0,126970254426939	0,0406804596047685, 0,0430463438168161, 0,0469360657670677	0, 0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102328773	rs62152662	<1,0E-3	A	127038	0,0551	102962341	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0,0496830463208274, 0,237344378396056,	0,0406804596047685,	0, 0, 0

									0,12697025 4426939	0,0430 463438 168161 , 0,0469 360657 670677	
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_399158	rs62152714	<1,0E-3	G	128441	0,0575	103032726	IL1R1, IL18R AP, RPL31, IL1RL 2, RPL31	0,08385343 35200365, 0,11811725 329138, - 0,23186478 8573836, 0,17072436 4161569, - 0,26340264 5000446	0,0037 242740 799100 - 6, 0,0200 804208 351232 , 0,0239 002404 371004 , 0,0257 519329 018087 , 0,0334 284392 287019	0, IL18R AP, 0, 0, 0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_373483	rs17027056	<1,0E-3	A	128436	-0,0678	103007051	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_334360	rs4988955	<1,0E-3	G	128413	0,0302	102967928	IL1RL 1	0,0533	0,0425	IL1RL 1
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_338096	rs9807962	<1,0E-3	G	127307	0,0304	102971664	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_337738	rs9808453	<1,0E-3	A	128328	0,0301	102971306	IL1RL 1	0,0533	0,0425	IL1RL 1

IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_333668	rs1342_4006	<1,0E-3	G	128431	0,0301	102967_236	IL1RL_1	0,0533	0,0425	IL1RL_1
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_336537	rs1169_5627	<1,0E-3	G	127909	0,0298	102970_105	IL1RL_1	0,0533	0,0425	IL1RL_1
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_352654	rs3771_166	<1,0E-3	A	128393	0,0295	102986_222	IL1RL_1	0,0533	0,0425	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_341482	rs1017_3193	<1,0E-3	A	128395	0,0293	102975_050	IL1RL_1	0,0533	0,0425	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_347408	rs1146_5575	<1,0E-3	G	127363	0,0948	102980_976	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_339231	rs4851_566	<1,0E-3	C	126710	0,0293	102972_799	IL1RL_1	0,0533	0,0425	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_346056	rs9308_857	<1,0E-3	A	128434	0,0290	102979_624	IL1RL_1	0,0533	0,0425	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_352807	rs1974_675	<1,0E-3	A	128436	0,0287	102986_375	IL1RL_1	0,0533	0,0425	0
IBD по сравнению с контролем	imm_2_102_333845	rs6751_967	<1,0E-3	G	128440	0,0284	102967_413	IL1RL_1	0,0533	0,0425	IL1RL_1
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_332499	rs1921_622	<1,0E-3	G	9366	1,2030	102966_067	MAP4_K4	0,0496	0,0167	0

IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_324148	rs1420101	<1,0E-3	A	9365	0,8460	102957716	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_340561	rs12999364	<1,0E-3	A	9366	0,8480	102974129	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_341768	rs12987977	<1,0E-3	C	9366	0,8481	102975336	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_305468	rs13001325	<1,0E-3	A	9366	0,8475	102939036	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_315593	rs12479210	<1,0E-3	A	9366	0,8477	102949161	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_345460	rs2287037	<1,0E-3	A	9364	0,8490	102979028	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_334276	rs11123923	<1,0E-3	A	9366	0,8491	102967844	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_298258	rs13020553	<1,0E-3	G	9365	0,8486	102931826	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_298994	rs950880	<1,0E-3	A	9366	0,8487	102932562	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по rs12998521	rs12998521	<1,0E-3	A	9364	0,8494	102974417	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_35111_6	rs1558_627	<1,0E-3	G	9355	1,1690	102984_684	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_35241_2	rs3771_170	<1,0E-3	A	9365	1,1680	102985_980	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_35185_6	rs2058_622	<1,0E-3	A	9366	1,1680	102985_424	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_33829_7	rs1301_5714	<1,0E-3	C	9363	1,1650	102971_865	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_38247_6	rs1112_3926	<1,0E-3	C	9366	1,1610	103016_044	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_35910_7	rs2270_297	<1,0E-3	A	9366	1,1600	102992_675	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_35959_3	rs6753_717	<1,0E-3	A	9366	1,1600	102993_161	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36048_8	rs1019_0555	<1,0E-3	A	9366	1,1600	102994_056	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36114_6	rs6750_020	<1,0E-3	G	9366	1,1600	102994_714	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36882_7	rs3755_274	<1,0E-3	A	9366	1,1600	103002_395	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36947_5	rs2241_117	<1,0E-3	A	9366	1,1600	103003_043	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_31879_2	rs1702_6974	<1,0E-3	A	9366	0,8605	102952_360	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_37514_2	rs1271_2145	<1,0E-3	A	9364	1,1600	103008_710	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_37405_5	rs3860_444	<1,0E-3	A	9366	1,1600	103007_623	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_38112_8	rs1568_681	<1,0E-3	G	9366	1,1600	103014_696	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_39124_5	rs4851_007	<1,0E-3	A	9364	1,1580	103024_813	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_39957_9	rs1807_782	<1,0E-3	G	9366	1,1580	103033_147	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_32229_2	rs3771_177	<1,0E-3	A	9364	0,8621	102955_860	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_32211_5	rs8730_22	<1,0E-3	A	9366	0,8622	102955_683	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_32396_4	rs3732_129	<1,0E-3	G	9366	0,8622	102957_532	NA	NA	NA	NA

IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 38635 1	imm_ rs1035 127	<1,0E-3	A	9361	1,1580	103019 919	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 29415 8	imm_ rs6543 116	<1,0E-3	A	9366	1,1450	102927 726	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 31506 4	imm_ rs1420 103	<1,0E-3	A	9366	1,1450	102948 632	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 36360 6	imm_ rs3771 162	<1,0E-3	A	9364	0,8713	102997 174	IL1RL 1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 38235 0	imm_ rs1702 7087	<1,0E-3	A	9366	0,8711	103015 918	IL1RL 1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 33759 7	imm_ rs5638 6507	<1,0E-3	A	9366	0,8721	102971 165	IL1RL 1	-0,0675	0,0376	IL1RL 1
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 36145 2	imm_ rs2080 289	<1,0E-3	A	9364	0,8722	102995 020	IL1RL 1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 35224 4	imm_ rs3771 172	<1,0E-3	A	9366	0,8724	102985 812	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 35851 1	imm_ rs2270 298	<1,0E-3	G	9366	0,8727	102992 079	IL1RL 1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по 2_102 36330 4	imm_ rs3821 203	<1,0E-3	A	9366	0,8727	102996 872	IL1RL 1	-0,0673	0,0437	0

IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36574_4	rs5625_8475	<1,0E-3	G	9366	0,8727	102999_312	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_37281_9	rs4851_570	<1,0E-3	G	9366	0,8727	103006_387	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_37399_9	rs1702_7060	<1,0E-3	G	9366	0,8727	103007_567	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_38450_9	rs3732_123	<1,0E-3	G	9366	0,8727	103018_077	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_33176_4	rs1702_7006	<1,0E-3	C	9366	0,8729	102965_332	IL1RL_1	-0,0663	0,0409	IL1RL_1
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_31949_9	rs1271_2141	<1,0E-3	A	9366	1,1240	102953_067	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_37702_0	rs2287_034	<1,0E-3	A	9365	0,8732	103010_588	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_36131_6	rs1702_7037	<1,0E-3	G	9366	0,8735	102994_884	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_38073_4	rs1135_354	<1,0E-3	C	9362	0,8737	103014_302	IL1RL_1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	по imm_2_102_33230_3	rs1246_9506	<1,0E-3	A	9366	0,8737	102965_871	IL1RL_1	-0,0659	0,0477	IL1RL_1

IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs11683700	<1,0E-3	A	9366	0,8743	102996805	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs55927292	<1,0E-3	A	9365	0,8776	102964861	IL1RL1	-0,0700	0,0305	IL1RL1
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs17027071	<1,0E-3	A	9366	0,8777	103012674	IL1RL1	-0,0673	0,0437	0
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs1997467	<1,0E-3	A	9361	1,1150	102951073	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs1997466	<1,0E-3	G	9365	1,1140	102951467	NA	NA	NA	NA
IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102	rs12712140	<1,0E-3	C	9366	1,1130	102951062	NA	NA	NA	NA

[00254] Пример 5. SNP в IL18R1, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом

[00255] Были проведены многочисленные крупномасштабные исследования типа «случай-контроль», включающие неспецифический язвенный колит (UC) в популяциях, с использованием маркеров однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на основе генов. В исследования включали субъектов, отобранных в Cedars-Sinai Inflammatory Bowel Disease Centers. В исследования также включали данные GWAS, полученные из Международного генетического консорциума по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDGC), и группы из DeLange et al., «Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease,» Nature Genetics. Vol. 49, No. 2 (Февраль 2017). Результаты показали, что SNP в локусе IL18R1, как раскрыто в **Таблице 5**, значительно ассоциированы с UC.

Таблица 5. SNP в IL18R1, ассоциированные с UC

ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_СН2	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_341768	rs12987977	<1,0E-3	C	95393	-0,0773	102975336	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_340561	rs12999364	<1,0E-3	A	95381	-0,0768	102974129	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_345460	rs2287037	<1,0E-3	A	92068	-0,0786	102979028	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	rs12998521	rs12998521	<1,0E-3	A	94754	-0,0764	102974417	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_334276	rs11123923	<1,0E-3	A	95379	-0,0719	102967844	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_350711	rs1420098	<1,0E-3	G	88812	-0,0730	102984279	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_331174	rs13017455	<1,0E-3	A	93635	-0,0724	102964742	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_343969	rs6710885	<1,0E-3	G	89377	-0,0726	102977537	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_305468	rs13001325	<1,0E-3	A	95338	-0,0713	102939036	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 3	imm_ 2_102 31559 3	rs124792 10	<1,0E -3	A	95383	- 0,0710	102949161	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 32414 8	rs142010 1	<1,0E -3	A	95374	- 0,0706	102957716	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 29825 8	rs130205 53	<1,0E -3	G	95381	- 0,0703	102931826	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 29899 4	rs950880	<1,0E -3	A	95388	- 0,0703	102932562	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 32396 4	rs373212 9	<1,0E -3	G	95381	- 0,0753	102957532	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 32229 2	rs377117 7	<1,0E -3	A	95389	- 0,0752	102955860	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 5	imm_ 2_102 32211 5	rs873022	<1,0E -3	A	95390	- 0,0751	102955683	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 31725 4	rs130190 81	<1,0E -3	C	93843	- 0,0692	102950822	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 35238 2	rs377117 1	<1,0E -3	G	94548	- 0,0748	102985950	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 31879 2	rs170269 74	<1,0E -3	A	95369	- 0,0738	102952360	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 33176 4	rs170270 06	<1,0E -3	C	95391	- 0,0740	102965332	IL1RL1	- 0,0663	0,04 09	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 35258 6	rs216020 2	<1,0E -3	A	94558	- 0,0742	102986154	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 35224 4	rs377117 2	<1,0E -3	A	95387	- 0,0739	102985812	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 3	imm_ 2_102 33230 3	rs124695 06	<1,0E -3	A	95392	- 0,0737	102965871	IL1RL1	- 0,0659	0,04 77	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 1	imm_ 2_102 31525 1	rs142010 2	<1,0E -3	G	95356	0,0643	102948819	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 3	imm_ 2_102 33129 3	rs559272 92	<1,0E -3	A	95358	- 0,0727	102964861	IL1RL1	- 0,0700	0,03 05	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 0	imm_ 2_102 29738 0	rs127121 35	<1,0E -3	A	95390	0,0638	102930948	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 30586 6	rs142008 8	<1,0E -3	A	95388	0,0637	102939434	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 29823 4	rs129965 05	<1,0E -3	A	95390	0,0635	102931802	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 29798 2	rs155861 9	<1,0E -3	C	95387	0,0635	102931550	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 5	imm_ 2_102 31750	rs199746 7	<1,0E -3	A	95378	0,0634	102951073	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 30391	rs414213 2	<1,0E -3	G	95388	0,0632	102937482	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 1	imm_ 2_102 31537	rs124663 80	<1,0E -3	A	95390	0,0631	102948939	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 36145	rs208028 9	<1,0E -3	A	95372	- 0,0716	102995020	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 9	imm_ 2_102 29867	rs101833 88	<1,0E -3	G	95390	0,0630	102932247	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 3	imm_ 2_102 30256	rs116904 43	<1,0E -3	T	95389	0,0629	102936131	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 36131	rs170270 37	<1,0E -3	G	95375	- 0,0714	102994884	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 9	imm_ 2_102 37281	rs485157 0	<1,0E -3	G	95382	- 0,0713	103006387	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 30684	rs670684 4	<1,0E -3	A	95369	0,0628	102940412	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 29351	rs116854 80	<1,0E -3	G	95373	0,0628	102927086	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 33623 9	rs677237 47	<1,0E -3	NA NA	NA NA	- 0,0730	102969807	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 30341 3	rs974389	<1,0E -3	G	95390	0,0627	102936981	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 31949 9	rs127121 41	<1,0E -3	A	95393	0,0627	102953067	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 30166 9	rs111239 18	<1,0E -3	A	95145	0,0628	102935237	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 36574 4	rs562584 75	<1,0E -3	G	95358	- 0,0710	102999312	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 32062 2	rs592475 11	<1,0E -3	A	90228	0,0634	102954190	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 36330 4	rs382120 3	<1,0E -3	A	95344	- 0,0710	102996872	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 39117 0	rs485100 6	<1,0E -3	A	94559	- 0,0712	103024738	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 37910 6	rs170270 71	<1,0E -3	A	95393	- 0,0708	103012674	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с с	imm_ 2_102 29544 4	rs673317 4	<1,0E -3	A	95392	0,0624	102929012	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 0	imm_ 2_102 37702 0	rs228703 4	<1,0E -3	A	95383	- 0,0708	103010588	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 1	imm_ 2_102 35851 1	rs227029 8	<1,0E -3	G	95390	- 0,0708	102992079	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 0	imm_ 2_102 38235 0	rs170270 87	<1,0E -3	A	95392	- 0,0707	103015918	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 29835 8	rs130207 93	<1,0E -3	G	95378	0,0622	102931926	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 38039 4	rs373212 6	<1,0E -3	C	91115	- 0,0712	103013962	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 0	imm_ 2_102 31823 0	rs136235 0	<1,0E -3	G	94516	0,0624	102951798	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 29681 2	rs101892 02	<1,0E -3	A	95393	0,0621	102930380	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 9	imm_ 2_102 37399 9	rs170270 60	<1,0E -3	G	95390	- 0,0704	103007567	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 7	imm_ 2_102 36323 7	rs116837 00	<1,0E -3	A	95391	- 0,0704	102996805	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 9	imm_ 2_102 29708 9	rs101919 14	<1,0E -3	A	95392	0,0620	102930657	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 2_102 29341 3	imm_ rs116854 24	<1,0E -3	G	95391	0,0621	102926981	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 29731 3	imm_ rs101897 11	<1,0E -3	A	95387	0,0619	102930881	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 29657 9	imm_ rs155862 2	<1,0E -3	G	95364	0,0619	102930147	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 38450 9	imm_ rs373212 3	<1,0E -3	G	95389	- 0,0700	103018077	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 2_102 36416 5	imm_ rs114656 33	<1,0E -3	A	94483	- 0,0702	102997733	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 38073 4	imm_ rs113535 4	<1,0E -3	C	95377	- 0,0682	103014302	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0
UC сравнению контролем	по с 2_102 29782 7	imm_ rs155862 0	<1,0E -3	A	91113	0,0600	102931395	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 33249 9	imm_ rs192162 2	<1,0E -3	G	95383	0,0599	102966067	MAP4K 4	0,0496	0,01 67	0
UC сравнению контролем	по с 2_102 31840 4	imm_ rs136234 9	<1,0E -3	G	89644	0,0604	102951972	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2_102 39076 3	imm_ rs558831 25	<1,0E -3	A	91103	- 0,0671	103024331	IL1RL1	- 0,0673	0,04 37	0

UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 36783	rs103513 0	<1,0E -3	A	90081	- 0,0662	103001402	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 38264	rs556646 18	<1,0E -3	A	95393	- 0,0578	103016216	IL1RL1	- 0,0559	0,04 18	0
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 29998	rs196817 1	<1,0E -3	NA	NA	0,0557	102933552	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 36048	rs101905 55	<1,0E -3	A	94433	0,0590	102994056	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 1	imm_ 2_102 38635	rs103512 7	<1,0E -3	A	95362	0,0542	103019919	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 37514	rs127121 45	<1,0E -3	A	95381	0,0540	103008710	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 38112	rs156868 1	<1,0E -3	G	95371	0,0531	103014696	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 35185	rs205862 2	<1,0E -3	A	95389	0,0531	102985424	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 7	imm_ 2_102 36882	rs375527 4	<1,0E -3	A	95390	0,0529	103002395	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 36114	rs675002 0	<1,0E -3	G	95385	0,0528	102994714	NA	NA	NA	NA

UC сравнению с контролем	по с 5	imm_ 2_102 36947 5	rs224111 7	<1,0E -3	A	95392	0,0528	103003043	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 3	imm_ 2_102 35959 3	rs675371 7	<1,0E -3	A	95379	0,0528	102993161	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 7	imm_ 2_102 35910 7	rs227029 7	<1,0E -3	A	95381	0,0527	102992675	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 5	imm_ 2_102 37405 5	rs386044 4	<1,0E -3	A	95375	0,0527	103007623	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 6	imm_ 2_102 35111 6	rs155862 7	<1,0E -3	G	94316	0,0527	102984684	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 9	imm_ 2_102 39957 9	rs180778 2	<1,0E -3	G	95356	0,0523	103033147	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 5	imm_ 2_102 39124 5	rs485100 7	<1,0E -3	A	95381	0,0516	103024813	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 7	imm_ 2_102 33829 7	rs130157 14	<1,0E -3	C	95382	0,0512	102971865	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 5	imm_ 2_102 39163 5	rs485157 5	<1,0E -3	G	94510	0,0503	103025203	NA	NA	NA	NA
UC сравнению с контролем	по с 6	imm_ 2_102 35616 6	rs204174 0	<1,0E -3	A	91089	0,0496	102989734	NA	NA	NA	NA

UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 37798 4	rs485100 5	<1,0E -3	A	95340	- 0,0409	103011552	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 33809 6	rs980796 2	<1,0E -3	G	94529	0,0380	102971664	NA	NA	NA	NA
UC сравнению контролем	по с 2	imm_ 2_102 34148 2	rs101731 93	<1,0E -3	A	95368	0,0372	102975050	IL1RL1	0,0533	0,04 25	0
UC сравнению контролем	по с 0	imm_ 2_102 33436 0	rs498895 5	<1,0E -3	G	95373	0,0371	102967928	IL1RL1	0,0533	0,04 25	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 6	imm_ 2_102 34605 6	rs930885 7	<1,0E -3	A	95388	0,0371	102979624	IL1RL1	0,0533	0,04 25	0
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 33773 8	rs980845 3	<1,0E -3	A	95325	0,0370	102971306	IL1RL1	0,0533	0,04 25	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 1	imm_ 2_102 33923 1	rs485156 6	<1,0E -3	C	94760	0,0372	102972799	IL1RL1	0,0533	0,04 25	0
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 33366 8	rs134240 06	<1,0E -3	G	95385	0,0369	102967236	IL1RL1	0,0533	0,04 25	IL1R L1
UC сравнению контролем	по с 4	imm_ 2_102 35265 4	rs377116 6	<1,0E -3	A	95357	0,0369	102986222	IL1RL1	0,0533	0,04 25	0
UC сравнению контролем	по с 8	imm_ 2_102 29415 8	rs654311 6	<1,0E -3	A	95366	0,0411	102927726	NA	NA	NA	NA

UC по сравнению с контролем	imm_2_102_351056	rs1362348	<1,0E-3	G	90305	0,0369	102984624	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_315064	rs1420103	<1,0E-3	A	95390	0,0411	102948632	NA	NA	NA	NA
UC по сравнению с контролем	imm_2_102_333845	rs6751967	<1,0E-3	G	95391	0,0361	102967413	IL1RL1	0,0533	0,0425	IL1RL1
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_332499	rs1921622	<1,0E-3	G	6864	1,1940	102966067	MAP4K4	0,0496	0,0167	0
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_334276	rs11123923	<1,0E-3	A	6864	0,8381	102967844	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_340561	rs12999364	<1,0E-3	A	6864	0,8396	102974129	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_341768	rs12987977	<1,0E-3	C	6864	0,8399	102975336	NA	NA	NA	NA

Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	rs12998521	rs12998521	<1,0E-3	A	6863	0,8403	102974417	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234546	rs2287037	<1,0E-3	A	6862	0,8408	102979028	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230546	rs13001325	<1,0E-3	A	6864	0,8415	102939036	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231559	rs12479210	<1,0E-3	A	6864	0,8417	102949161	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229825	rs13020553	<1,0E-3	G	6864	0,8433	102931826	NA	NA	NA	NA
Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229899	rs950880	<1,0E-3	A	6864	0,8433	102932562	NA	NA	NA	NA

Неспецифический язвенный колит по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102_32414_8	rs1420101	<1,0E-3	A	6863	0,8442	102957716	NA	NA	NA	NA
--	-------------------	-----------	---------	---	------	--------	-----------	----	----	----	----

Таблица 6. Описание аббревиатур, используемых в раскрытых таблицах

Термин	Описание
dbSNP	rsID dbSNP 147 для SNP, ассоциированного с фенотипом
A1	Минорный аллель для SNP
Размер исследования (n_miss)	Число субъектов в группе
Бета (OR_Z_B)	Соотношение шансов для логистической регрессии (OR) или Z (отношение пределов функций риска для регрессии соxph), или бета для линейной регрессии или мета-анализа (B) Если $OR < 1$, ($Z < 1$), ($B < 0$), то минорный аллель коррелирует с пониженным риском у пациента, проявляющего перечисленный фенотип. Если $OR > 1$, ($Z > 1$), ($B > 0$), то минорный аллель коррелирует с повышенным риском у пациента, проявляющего перечисленный фенотип
P (p_значение)	Статистическая значимость связи между фенотипом и присутствием SNP
BP (пара оснований)	Пара оснований, геномное положение в координатах hg2
Chr	Хромосома

snr расположение	расположение SNP в гене
Ген (cis_eGene)	Локальный ген на той же хромосоме, что и SNP, который дифференциально регулируется у пациентов, имеющих связанный SNP
eqtl_бета	Отрицательное значение указывает на пониженную экспрессию гена cis у субъектов, имеющих связанный SNP, положительное значение указывает на повышенную экспрессию гена cis у субъектов, имеющих связанный SNP
eqtl_p	Статистическая значимость ассоциации между геном cis и присутствием SNP
приоритет	Определяется как eQTL, когда SNP является частью cis-eGene, который он регулирует

Таблица 7. Описание аббревиатур фенотипа

Фенотип/Место возникновения заболевания	Описание
L1	Место возникновения заболевания – подвздошная кишка
L2	Место возникновения заболевания – толстая кишка
L2_толстой кишки	Место возникновения заболевания – толстая кишка
L3	Место возникновения заболевания – тонкотолстокишечное
B1	нет образования стриктур/нет пенетрации
B2a	Образование стриктур
B2b	Образование стриктур и пенетрация
B2a + B2b	Образование стриктур с признаками пенетрации
B3	Ограниченная внутренняя пенетрация

Е_ Узловая	Узловая эритема
Панет-D0	% нормальных клеток Панета
Панет-D1	% аномальных клеток Панета
Панет-D1234	% аномальных клеток Панета
Панет-D3	% аномальных клеток Панета
Панет-D4	% аномальных клеток Панета
Панет-D5	% аномальных клеток Панета
Панет высокий (>20%) по сравнению с низким (<20%)	Высокий-низкий % аномальных клеток Панета
время до потери ответа на анти-TNF	У субъектов не наблюдался ответ на анти-TNF в течение нескольких месяцев. Потеря ответа характеризовалась повторным появлением симптомов, соответствующих обострению после первоначального ответа на анти-TNF, и регистрировали время от индукционной терапии до потери ответа.
ANCA	Антитела к цитоплазме нейтрофилов
Артралгия	Артралгия
ASCA	Антитела против <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
IGA ASCA	Антитела IGA против <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
IGG ASCA	Антитела IGG против <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
OMPC	Антитело против наружного белка мембраны С
Cbir	Антитело против флагеллина
i2	Антитело против <i>Pseudomonas fluorescens</i>
PDM	Модификатор перианального заболевания
Язвы полости рта	Язвы полости рта

PSC	Первичный склерозирующий холангит
Псориаз	Псориаз
Время до первого хирургического вмешательства	Как определено в Soon Man Yoon et al., “Colonic Phenotypes are Associated with Poorer Response to Anti-TNF Therapies in Patients with IBD,” <i>Inflamm. Bowel Dis.</i> , Volume 0, Number 0 (2017)
Статус курения	Курит в настоящее время
Smokinghx	Анамнез курения
MRUC	трудно поддающийся лечению неспецифический язвенный колит
ПиодермияG	Гангренозная пиодермия
A_ Спондилит	Спондилит
Артралгия	Различные типы артралгии

[00256] Пример 6. SNP в IL18R1, ассоциированные с целиакией

[00257] Полногеномный мета-анализ исследования ассоциаций 4533 индивидуумов с целиакией (случаев) и 10750 контрольных индивидуумов европейского происхождения проводили с применением чипа Illumina Infinium HumanMap300 beadchip. Еще 231362 дополнительных маркеров, не относящихся к HLA, из набора маркеров Illumina Map550 протестировали на ассоциацию для 3796 случаев и 8154 контролей. Подстановку генотипа выполняли с использованием программного обеспечения BEAGLE и эталонных образцов MapMar3 для образцов, типизированных на чипе HumanMap300. После QC SNP из 113 локусов отбирали для репликации для 4918 случаев и 5684 контролей. Все тесты на ассоциацию проводили с использованием PLINK v1.07, что позволило обнаружить 13 новых локусов подверженности целиакии.

[00258] Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене IL18R1 или генетическом локусе, как обнаружено, были ассоциированы с целиакией в ходе анализов целиакии ($10^{-4} > P > 5,8 \times 10^{-6}$). Отношение пределов функций риска (HR) для SNP с наименьшим значением P составляло 1,45.

[00259] Пример 7. SNP в IL18R1, ассоциированные с первичным билиарным холангитом

[00260] Толл-подобные рецепторы (TLR) играют ключевую роль во врожденном иммунитете. Помимо их функции в защите хозяина, нарушение регуляции передачи сигналов TLR может создать риск аутоиммунных заболеваний, септического шока или рака. Было обнаружено, что SNP, вызывающие риск первичного билиарного холангита (IBD), воспалительного заболевания кишечника (IBD) и целиакии, относятся к eQTL иммунного ответа для IL18R1. Таким образом, IL18R1 является вероятным кандидатом для изучения патофизиологии этих нарушений в контексте активации TLR4.

[00261] Пример 8. SNP в IL18R1, ассоциированные с астмой

[00262] IL18R1 был признан участвующим в патофизиологии астмы и отображен в локусе подверженности астме на хромосоме 2q12. Возможность ассоциации между полиморфизмом в IL18R1 и астмой исследовали путем генотипирования семи SNP в 294, 342 и 100 семьях из Дании, Великобритании и Норвегии и проведения анализов ассоциаций, основанных на семейном родстве, для фенотипов астмы, атопической астмы и гиперреактивности бронхов (BHR). Три SNP в IL18R1 были ассоциированы с астмой ($0,01131 < \text{или} = P < \text{или} = 0,01377$), пять с атопической астмой ($0,00066 < \text{или} = P < \text{или} = 0,00405$) и два с BHR ($0,01450 < \text{или} = P < \text{или} = 0,03203$) для датской популяции. Два SNP были ассоциированы с атопической астмой ($0,00397 < \text{или} = P < \text{или} = 0,01481$) и четыре с BHR ($0,00435 < \text{или} = P < \text{или} = 0,03544$) в британской популяции. Четыре SNP показали ассоциации с астмой ($0,00015 < \text{или} = P < \text{или} = 0,03062$), два с атопической астмой ($0,01269 < \text{или} = P < \text{или} = 0,04042$) и три с BHR ($0,00259 < \text{или} = P < \text{или} = 0,01401$) в норвежской популяции. Пять SNP показали ассоциации с астмой ($0,00005 < \text{или} = P < \text{или} = 0,03744$), пять с атопической астмой ($0,00001 < \text{или} = P < \text{или} = 0,04491$) и три с BHR ($0,03568 < \text{или} = P < \text{или} = 0,04778$) для комбинированной популяции. Три интронных SNP (rs1420099, rs1362348 и rs1974675) показали воспроизводимую ассоциацию по меньшей мере для одного фенотипа, связанного с астмой. Эти результаты демонстрируют значительную ассоциацию между полиморфизмами в IL18R1 и астмой.

Пример 9. Клиническое испытание фазы 1А

[00263] Клиническое испытание фазы 1А проводят для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики соединения, описанного в настоящем документе, например, модулятора IL18R1, у субъектов с от умеренной до высокой степенью активности болезни Крона. Подходящими субъектами являются мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше. Необязательно отбирают две группы субъектов: (i) субъекты, характеризующиеся генотипом риска IL18R1,

предусматривающим один или более из rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ними, и (ii) субъекты без генотипа.

[00264] Критерии включения: Подходящими субъектами являются мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше. Отбирают две группы субъектов: (i) субъекты, имеющие генотип, предусматривающий один или более из rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ними, и (ii) субъекты без генотипа. Субъектами являются пациенты с болезнью Крона продолжительностью не менее 3 месяцев, подтвержденной в любое время в прошлом рентгенографией, гистологией и/или эндоскопией. Пациентка детородного возраста должна иметь отрицательный результат высокочувствительного анализа сыворотки на беременность (бета-человеческий хорионический гонадотропин [b- hCG]) при скрининге и отрицательный результат анализа мочи на беременность на неделе 0. Субъекты должны соблюдать следующие требования для сопутствующих лекарственных средств для лечения болезни Крона, которые разрешены при условии, что дозы, отвечающие этим требованиям, стабильны или были прекращены, по меньшей мере, за 3 недели до исходного уровня (неделя 0), если не указано иное: а) пероральные соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), б) пероральные кортикостероиды в дозе, эквивалентной преднизону, на уровне или ниже 40 миллиграмм в день (мг/день), или 9 мг день будесонида, или 5 мг/день беклометазона дипропионата, с) антибиотики, используемые в качестве основного лечения болезни Крона, d) стандартные иммуномодуляторы (то есть азатиоприн (AZA), 6-меркаптопурин (6-МР) или метотрексат (MTX)), участники должны были их принимать в течение по меньшей мере 12 недель и при стабильной дозе в течение по меньшей мере 4 недели до исходного уровня. Субъекты, у которых есть или был длительный колит в течение более или равно ($> =$) 8 лет или заболевание, ограниченное левой стороной толстой кишки в течение $> = 12$ лет, должны либо пройти колоноскопию для оценки наличия дисплазии в течение 1 года до первого введения исследуемого средства, либо колоноскопию для оценки наличия злокачественных новообразований во время скринингового визита для подтверждения отсутствия признаков злокачественности. Субъекты должны иметь активную болезнь Крона, определяемую как исходный показатель индекса активности болезни Крона (CDAI) $> = 220$, но ≤ 450 .

[00265] Экспериментальная (Часть I): Плацебо. Субъекты получают плацебо на неделях 0, 2, 4 и 6. Начиная с недели 8, субъекты, получавшие плацебо, у которых наблюдается клинический ответ на неделе 8 ($> = 100$ -балльное снижение индекса активности болезни Крона (CDAI) или CDAI < 150 по сравнению с исходным уровнем),

будут продолжать получать плацебо каждые 2 недели с недели 8 по неделю 12. Субъекты, получавшие плацебо, у которых нет клинического ответа на неделю 8, будут получать 400 мг тестируемого соединения (соединение, описанное в настоящем документе) на неделе 8, а затем тестируемое соединение каждые две недели от недели 10 по неделю 12.

[00266] Экспериментальная (Часть I): Плацебо. Тестируемое соединение. Субъекты получают 400 миллиграмм (мг) тестируемого соединения на неделе 0, а затем 200 мг каждые две недели до недели 22.

[00267] Экспериментальная (Часть II): Плацебо. Плацебо на неделях 0, 2, 4 и 8. Начиная с недели 12, субъекты, получавшие плацебо, у которых наблюдается клинический ответ на неделе 8 (≥ 100 -балльное снижение индекса активности болезни Крона (CDAI) или $\text{CDAI} < 150$ по сравнению с исходным уровнем), будут продолжать получать плацебо на неделях 8, 10 и 12. Субъекты, получавшие плацебо, у которых нет клинического ответа на неделе 8, будут получать 150 мг тестируемого соединения на неделе 8, а затем 75 мг тестируемого соединения на неделях 10 и 12.

[00268] Экспериментальная (Часть II): высокая доза тестируемого соединения. 400 мг тестируемого соединения на неделе 0 и 200 мг на неделях 2, 4, 8 и 12.

[00269] Экспериментальная (Часть II): средняя доза тестируемого соединения. 150 мг тестируемого соединения на неделе 0 и 75 мг на неделях 2, 4, 8 и 12.

[00270] Экспериментальная (Часть II): низкая доза тестируемого соединения. 50 мг тестируемого соединения на неделе 0 и 25 мг на неделях 2, 4, 8 и 12.

[00271] Первичные конечные точки исследования. Часть I: Изменение показателя индекса активности болезни Крона (CDAI) по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 [Временные рамки: от исходного уровня до недели 8] - CDAI оценивают путем сбора информации по 8 различным переменным, связанным с болезнью Крона: внекишечные проявления, объемное образование брюшной полости, вес, гематокрит, общее количество жидкого стула, боль/спазмы в животе, использование противодиарейного лекарственного средства (средств) и/или опиатов и общее самочувствие. Последние 4 переменные оцениваются участником в дневнике пациента в течение 7 дней. Часть II: Изменение показателя индекса активности болезни Крона (CDAI) по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 [Временные рамки: от исходного уровня до недели 8] - CDAI оценивают путем сбора информации по 8 различным переменным, связанным с болезнью Крона: внекишечные проявления, объемное образование брюшной полости, вес, гематокрит, общее количество жидкого стула, боль/спазмы в животе, использование противодиарейного лекарственного средства (средств) и/или опиатов и общее

самочувствие. Последние 4 переменные оцениваются участником в дневнике пациента в течение 7 дней.

[00272] Вторичные конечные точки исследования. Часть II: Клиническая ремиссия на неделе 8, как измерено посредством индекса активности болезни Крона (CDAI <150) [Временные рамки: Неделя 8]. Часть II: Клинический ответ на неделе 8 как измерено посредством CDAI (≥ 100 -бальное снижение CDAI по сравнению с исходным уровнем или CDAI <150) [Временные рамки: Неделя 8]. Часть II: Изменение оценки результатов пациентом (PRO)-2 по сравнению с исходным уровнем на неделе 8 [Временные рамки: от исходного уровня до недели 8] - оценка PRO-2 представляет собой сумму оценок по подшкале CDAI боли в животе и частоты стула шкалы. Часть II: Клиническая ремиссия на неделе 8 как измерено посредством PRO-2 (PRO-2 <75) [Временные рамки: Неделя 8]. Часть II: Клинический ответ на неделе 8 как измерено посредством PRO-2 (≥ 50 - бальное снижение PRO-2 по сравнению с исходным уровнем или PRO-2 <75) [Временные рамки: Неделя 8]. Часть II: изменение простого эндоскопического индекса болезни Крона (SES-CD) по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 [Временные рамки: от исходного уровня до недели 12] - индекс SES-CD основан на оценке 4 эндоскопических компонентов (наличие/размер язв, доля поверхности слизистой оболочки, покрытой язвами, доля поверхности слизистой оболочки, пораженной любыми другими поражениями, и наличие/тип сужения/стриктуры) по 5 сегментам подвздошной кишки. Каждому эндоскопическому компоненту присваивается балл от 0 до 3 для каждого сегмента, а общий балл получают из суммы баллов всех компонентов (диапазон от 0 до 56).

Пример 10. Клиническое испытание фазы 1B

[00273] Клиническое испытание фазы 1B проводят для оценки эффективности соединения, описанного в настоящем документе, содержащего модулятор IL18R1, у участников с от умеренно до сильно активной болезни Крона, которые имеют генотип, содержащий один или более из rs3915617, rs1064448 rs1872691, rs2302712, rs3760012.

[00274] Экспериментальная. 10 пациентам, положительным по rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционному полиморфизму в неравновесном сцеплении (LD) с ними, вводят модулятор IL18R1. 5-10 пациентам, отрицательным по rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или по SNP или инсерционно-делеционному полиморфизму в неравновесном сцеплении (LD) с ними, вводят модулятор IL18R1. Пациенты находятся под наблюдением в режиме реального времени. Используется

централизованная готовность к эндоскопии и биопсии, при этом эксперты не видят момент времени лечения и конечных точек.

[00275] Критерии включения: отбирают две группы субъектов: субъекты, характеризующиеся генотипом риска IL18R1, предусматривающим один или более из rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ними, и (ii) субъекты без rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционного полиморфизма в неравновесном сцеплении (LD) с ними.

[00276] Первичные конечные точки исследования: Простой эндоскопический индекс для болезни Крона (SESCD), индекс активности болезни Крона (CAI) и оценка результатов пациентами (PRO). Если группа с положительным генотипом по rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или по SNP или инсерционно-делеционному полиморфизму в неравновесном сцеплении (LD) с ними, показывает по меньшей мере 20% снижение по сравнению с исходным уровнем, проводят клиническое испытание фазы 2а.

[00277] Критерии исключения: Критерии включения PRO: оценка боли в животе 2 или более и/или оценка частоты стула 4 или более. Первичной конечной точкой будет оценка боли 0 или 1 и оценка частоты стула 3 или меньше без ухудшения по сравнению с исходным уровнем. Эндоскопические критерии включения: включение только при SESCД подвздошной кишки с оценкой 4 и 6, если поражена толстая кишка. Первичная эндоскопическая конечная точка - 40-50% дельта среднего значения SESCД.

Пример 11. Клиническое испытание фазы 2А

[00278] Клиническое испытание фазы 2А проводят для оценки эффективности соединения, описанного в настоящем документе, например, модулятора IL18R1, у субъектов, имеющих генотип, предусматривающий rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037, или rs80256362, или rs80256362, SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ними, с от умеренно или сильно активной болезнью Крона.

[00279] Экспериментальная. 40 пациентам (группы лекарственного средства и плацебо), положительным по rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или по SNP или инсерционно-делеционному полиморфизму в неравновесном сцеплении (LD) с ними, вводят модулятор IL18R1 или плацебо в течение 12 недель. Промежуточный анализ выполняется после того, как 20 пациентов из каждой

группы получают самую высокую дозу, чтобы найти 40-50%-ную разницу между плацебо и группой лечения по первичной конечной точке (снижение по меньшей мере 20% по сравнению с исходным уровнем в SESCO, CDAI и PRO).

[00280] Первичные конечные точки исследования: Простой эндоскопический индекс для болезни Крона (SESCD), индекс активности болезни Крона (CDAI) и оценка результатов пациентами (PRO).

[00281] Критерии исключения: Критерии включения PRO: оценка боли в животе 2 или более и/или оценка частоты стула 4 или более. Первичной конечной точкой будет оценка боли 0 или 1 и оценка частоты стула 3 или меньше без ухудшения по сравнению с исходным уровнем. Эндоскопические критерии включения: включение только при SESCO подвздошной кишки с оценкой 4 и 6, если поражена толстая кишка. Первичная эндоскопическая конечная точка - 40-50% дельта среднего значения SESCO.

Пример 12. Лечение воспалительного заболевания

[00282] Воспалительное заболевание лечат у субъекта посредством первоначального определения генотипа риска IL18R1 у субъекта. Необязательно у субъекта не наблюдается ответ, или имеется предрасположенность к отсутствию ответа на определенные методы лечения, такие как анти-TNF, стероиды или иммуномодуляторы, такие как описанные в настоящем документе. У субъекта берут образец цельной крови. На полученном у субъекта образце проводят анализ для выявления наличия или отсутствия rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционного полиморфизма в неравновесном сцеплении (LD), с помощью Illumina или ImmunoArray или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартных условиях гибридизации. Дополнительно или альтернативно, у субъекта получают образец ткани кишечника. Дополнительно или альтернативно, у субъекта получают образец ткани кишечника. На полученном у субъекта образце проводят анализ для выявления наличия IL18R1 путем выявления отдельной молекулы (например, Simoa) в соответствии с инструкциями от производителя.

[00283] У субъекта определено наличие или риск развития умеренной или тяжелой болезни Крона, если в образце, полученном у субъекта, выявлен генотип риска IL18R1, предусматривающий rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, или SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD). Терапевтически эффективное количество модулятора IL18R1 вводят субъекту при условии, что субъект определен как имеющий генотип риска IL18R1.

[00284] Пример 13. Исследования in vitro и in vivo

[00285] Проверка реагентов in vitro: образцы, полученные у пациентов, анализируют для определения экспрессии IL18R1 и для проведения предварительного функционального анализа, включающего тестирование индукции IL-18 фосфорилирования IL-1, IL-6 и MAPK p38, контролируя активность IL-1бета.

[00286] In vivo проверка: IL18R1-дефицитных мышей из лабораторий Джексона использовали для оценки фенотипа заболевания и генной экспрессии.

[00287] Пример 14. Последовательности IL18R1

[00288] Последовательности мРНК и белка для IL18R1 перечислены в **Таблицах 8-9.**

Таблица 8. Последовательности мРНК IL18R1

SEQ ID NO.	NCBI Ссылочный №	Вариант	Последовательность
10	NM_003855,3	1	TCAGGAGGCGGAGATCGCTGCTTCTCACCTACTTTCTGAACTT GGCCTCCGCAGTCGCGACCTGGCGTGAAGGAGGAGCTGCCGC CCCCGCCCCAGCCTCGGGGACGCCTCTCTGAAGAGAAGCCATT TGAAGCAGAATCCAAACCATGAATTGTAGAGAATTACCSTTGA CCSTTTGGGTGCTTATATCTGTAAGCACTGCAGAATCTTGTACT TCACGTCCCCACATTACTGTGGTTGAAGGGGAACSTTTCTATCT GAAACATTGCTCGTGTTCACCTGCACATGAGATTGAAACAACC ACCAAAAGCTGGTACAAAAGCAGTGGATCACAGGAACATGTG GAGCTGAACCCAAGGAGTTCCTCGAGAATTGCTTTGCATGATT GTGTTTTGGAGTTTTGGCCAGTTGAGTTGAATGACACAGGATC TТАCTTTTTCCAAATGAAAAATTATACTCAGAAATGGAAATTA AATGTCATCAGAAGAAATAAACACAGCTGTTTCACTGAAAGA CAAGTAACTAGTAAAATTGTGGAAGTTAAAAAATTTTTTCAGA TAACCTGTGAAAACAGTTACTATCAAACACTGGTCAACAGCAC ATCATTGTATAAGAАCTGTAAAAAGCTACTACTGGAGAACAAT AAAAACCCAACGATAAAGAAGAACGCCGAGTTTGAAGATCAG GGGTATTACTCCTGCGTGCATTTCTTCATCATAATGGAAAАCT ATTTAATATCACCAAAACSTTCAATATAACAATAGTGGAAGAT CGCAGTAATATAGTTCCGGTTCTTCTTGGACCAAAGCTTAACC ATGTTGCAGTGAATTAGGAAAAACGTAAGGCTCAACTGCTC

		<p> TGCTTTGCTGAATGAAGAGGATGTAATTTATTGGATGTTCTGGG GAAGAAAATGGATCGGATCCTAATATACATGAAGAGAAAGAA ATGAGAATTATGACTCCAGAAGGCAAATGGCATGCTTCAAAA GTATTGAGAATTGAAAATATTGGTGAAAGCAATCTAAATGTTT TATATAATTGCACTGTGGCCAGCACGGGAGGCACAGACACCA AAAGCTTCATCTTGGTGAGAAAAGCAGACATGGCTGATATCCC AGGCCACGTCTTCACAAGAGGAATGATCATAGCTGTTTTGATC TTGGTGGCAGTAGTGTGCCTAGTACTGTGTGTGTCATTTATA GAGTTGACTTGGTTCTATTTTATAGACATTTAACGAGAAGAGA TGAAACATTAACAGATGGAAAAACATATGATGCTTTTGTGTCT TACCTAAAAGAATGCCGACCTGAAAATGGAGAGGAGCACACC TTTGCTGTGGAGATTTTGGCCAGGGTGTGGAGAAACATTTTG GGTATAAGTTATGCATATTTGAAAGGGATGTAGTGCCTGGAGG AGCTGTTGTTGATGAAATCCACTCACTGATAGAGAAAAGCCGA AGACTAATCATTGTCCTAAGTAAAAGTTATATGTCTAATGAGG TCAGGTATGAACTTGAAAGTGGACTCCATGAAGCATTGGTGGAA AAGAAAAATTAATAATCTTAATTGAATTTACACCTGTTACT GACTTCACATTCTTGCCCCAATCACTAAAGCTTTTGAAATCTCA CAGAGTTCTGAAGTGGAAAGGCCGATAAATCTCTTTCTTATAAC TCAAGGTTCTGGAAGAACCCTTCTTTACTTAATGCCTGCAAAAA CAGTCAAGCCAGGTAGAGACGAACCGGAAGTCTTGCCTGTTCT TTCCGAGTCTTAATCTTCAGAAACAGTGAACGCCAAAAAGAAC TCAAGATATTCTGGGGACTGAGCATATGAACCTGTTCATAACA AAGGCTGTGACTCGAAATAATTAACCTTTGTCAAAATCCTGCTC ACAATTTGAAGATGAACTTGTCATTAGGTTGGCGGGAATGAG ACTAAAGATTGCGCTGTGGGCTGTGGTCACGTGCTCCCAGAAG ACCTGGAATTCAAAAGAAATGGAGCTATTCTTTTTCTCCCTCTT TCATAACTGGATGCAGCTGCTCATACTCAATCCCATATTCAGC AAGTGTGAAGCTGGACGTGATGCAAAATAACCGATGCCCTAC AAAAAGGGCGCATCTTTAAGAGTTTTAATGCCAGTGCTTAATT CGAATGAGGGGATTTTAAGTGTCTGAAGAGGCATTTTCTAGGG ACCAGTGGGTGACTGAGTAACTGAAATGCTGCTTTCACTCCCT AACACCATGGATCTGGTTGTGCATAGGATGTGGGAGGAGGGG CTGGCAGGGCCGCCTTCAGAGGCTGCAGGGCCTCAGCCTCAGG ATGCATTTAATGTATCCTGGCCACAGTTGCAGCCAACGGTTCT TGAAAGCTCGGTAAGGCCCTGCAACGCAGAGCCTGCTTATGTG GATCTATTTATGGGAACCTCTTAAAAGGACCCCAGAATAGCTC TTTATCTTTACAAGAGACACAAATTCTAATTGAGTTAATTATC </p>
--	--	---

			<p>TGGGCCTTTCACCTTGGATGCTCTGAAACATTTGTTGATTTTGT GTGAATGTTTATATCAAATGTTTGCCAGGTTGTATTAGCCATT GAATAGCAAAAACTGATAGTTACTTGCTTGTTTTTTAAAAAT TACATATTA AAAATGCCCTTGGCATAAGGCAGCATGGTGTGGC AGTTAAGAGATGGGCTGTGCAGCCCATCTGAGCTCCAGTCTT GAGTTTGCTACTTACTTCTGTGGCCTCTGGAACCTTATCCAACC TCTTGGTGCTTCAGTTTCTCATCTGTGAAATTAGAATTTATAA TAATTGCACCTACCTCCCAGGGGTAATAATGAATAAATA ATAAAGTACTTACAGTGGTTCCTGACACAGACTCAGCACTCCG TCAGTGTTGCCATGACTATTTTTATTATCATTATTAATGATTAC TTAGATCAATTATTTAGCAGTGGACTAATGGAAGCTACAGAGC AGGGAAGGGAAGCAGATCTAGGGAGGAAGGCAGTTTTGATTT GAGGAGGTTTGCACATGTAGAGAAGCATACTGGAGAAGCATA TCCAGAGGGCGAAAGATATCTCTCCATTGTGCATCTGCCTCTTT TGACGTTGGAAGACACATGTCTTACTCCCAAAGGGAGCCAG CACTGGGAGCCTTCTTGATGATCTCAAAAATAATAGCTATTCA AGAAAATCACCAAGTGACTGTGAAACCGTCAGTTCGGAAGGC TGGTTAGAACATGTGGGAGCAACATGAATGTTCTACAAAAGTT TAAAGCAGAGATTGTTTCAAATGGGTGTAGTAGATATTACTGA AAACCAAAAAGAGTGAGATTGTCAGTGTAAGAATGTGATTT AATGTTTGTAGTGCTTACAATTTTGTGTACCAACTGGATGACTA AAAAGAGTAAAATAATTTAATTAATAGCTCATATTTTATGTGT GAAAACATGTTAGTGAACATATATAATCAAATAGATTTTCATT GCTATTGCATAGTCTCTAATACATAGAATGATTTTGTCTTTTCTC TTTTATTATACTTGCTTTAAAATACTTGAAATATATTTTGCATT AAATGCATTTCAAGTTAAATGTCTTAAATGTATAACATTAGATG TGTGTTTTAAAATGCATAAAACACGTTGAAATACATTAATGAA CCATT</p>
11	NM_00 128239 9,1	2	<p>TCAGGAGGCGGAGATCGCTGCTTCTCACCTACTTTCTGAACTT GGCTCCGCAGTCGCGACCTGGCGTGAAGGAGGAGCTGCCGC CCCCGCCCCAGCCTCGGGGACGCCTCTCTGAAGAGAAGCCATT TGAAGCAGAATCCAAACCATGAATTGTAGAGAATTACCCTTGA CCCTTGGGGTGCTTATATCTGTAAGCACTGCAGAAATTATACTC AGAAATGGAATTAATGTCATCAGAAGAAATAAACACAGCT GTTTCACTGAAAGACAAGTAACTAGTAAAATTGTGGAAGTTAA AAAATTTTTTCAGATAACCTGTGAAAACAGTTACTATCAAACA CTGGTCAACAGCACATCATTGTATAAGATAGGACCACCTATTT GCAGGAAAACAAGCTCAGGGCTCCACTGATTCTACATTATGAA</p>

		<p>CTGTAAAAAGCTACTACTGGAGAACAATAAAAACCCAACGAT AAAGAAGAACGCCGAGTTTGAAGATCAGGGGTATTACTCCTG CGTGCATTTCTTCATCATAATGGAAAATTTAATATCACCA AAACCTTCAATATAACAATAGTGGAAGATCGCAGTAATATAGT TCCGGTTCTTCTGGACCAAAGCTTAACCATGTTGCAGTGGAA TTAGGAAAAACGTAAGGCTCAACTGCTCTGCTTTGCTGAATG AAGAGGATGTAATTTATTGGATGTTCCGGGAAGAAAATGGAT CGGATCCTAATATACATGAAGAGAAAGAAATGAGAATTATGA CTCCAGAAGGCAAATGGCATGCTTCAAAGTATTGAGAATTGA AAATATTGGTGAAAGCAATCTAAATGTTTTATATAATTGCACT GTGGCCAGCACGGGAGGCACAGACACCAAAGCTTCATCTTG GTGAGAAAAGACATGGCTGATATCCCAGGCCACGTCTTCACAA GAGGAATGATCATAGCTGTTTTGATCTTGGTGGCAGTAGTGTG CCTAGTGACTGTGTGTGTCATTTATAGAGTTGACTTGGTTCTAT TTTATAGACATTTAACGAGAAGAGATGAAACATTAACAGATG GAAAAACATATGATGCTTTTGTGTCTTACCTAAAAGAATGCCG ACCTGAAAATGGAGAGGAGCACACCTTTGCTGTGGAGATTTTG CCCAGGGTGTGGAGAAACATTTTGGGTATAAGTTATGCATAT TTGAAAGGGATGTAGTGCCTGGAGGAGCTGTTGTTGATGAAAT CCTCACTGATAGAGAAAAGCCGAAGACTAATCATTGTCCTA AGTAAAAGTTATATGTCTAATGAGGTCAGGTATGAACTTGAAA GTGGACTCCATGAAGCATTGGTGGAAAGAAAAATTAATAA TCTTAATTGAATTTACACCTGTTACTGACTTCACATTCTTGCCC CAATCACTAAAGCTTTTGAAATCTCACAGAGTTCTGAAGTGGA AGGCCGATAAATCTCTTTCTTATAACTCAAGGTTCTGGAAGAA CCTTCTTTACTTAATGCCTGCAAAAACAGTCAAGCCAGGTAGA GACGAACCGGAAGTCTTGCCTGTTCTTTCCGAGTCTTAATCTTC AGAAACAGTGAACGCCAAAAGAACTCAAGATATTCTGGGGA CTGAGCATATGAACCTGTTTCATAACAAAGGCTGTGACTCGAAA TAATTAACCTTTGTCAAAATCCTGCTCACAATTTGAAGATGAAA CTTGTCATTAGGTTGGCGGGAATGAGACTAAAGATTGCGCTGT GGGCTGTGGTCACGTGCTCCAGAAGACCTGGAATTCAAAAG AAATGGAGCTATTCTTTTTCTCCCTCTTTCATAACTGGATGCAG CTGCTCATACTCAATCCCATATTCAGCAAGTGTGAAGCTGGAC GTGATGCAAAATAACCGATGCCCTACAAAAGGGCGCATCTTT AAGAGTTTTAATGCCAGTGCTTAATTCGAATGAGGGGATTTTA AGTGTCTGAAGAGGCATTTTCTAGGGACCAGTGGGTGACTGAG TAACTGAAATGCTGCTTTCACTCCCTAACACCATGGATCTGGTT</p>
--	--	---

		<p> GTGCATAGGATGTGGGAGGAGGGGCTGGCAGGGCCGCCTTCA GAGGCTGCAGGGCCTCAGCCTCAGGATGCATTTAATGTATCCT GGCCACAGTTGCAGCCAACGGTCTTGAAAGCTCGGTAAGGCC CTGCAACGCAGAGCCTGCTTATGTGGATCTATTTATGGGAACT TCTTAAAAGGACCCCAGAATAGCTCTTTATCTTTCACAAGAGA CACAAATTCCTAATTGAGTTAATTATCTGGGCCTTTCACCTTGGGA TGCTCTGAAACATTTGTTGATTTTGTGTGAATGTTTATATCAAA ATGTTTGCCAGGTTGTATTAGCCATTGAATAGCAAAAAACTGA TAGTTACTTGCTTGTTTTTTAAAATTACATATTAATAATGCC TTGGCATAAGGCAGCATGGTGTGGCAGTTAAGAGATGGGCTGT GCAGCCCATCCTGAGCTCCAGTCCTGAGTTTGCTACTTACTTCT GTGGCCTCTGGAACCTTATCCAACCTCTTGGTGCTTCAGTTTCC TCATCTGTGAAATTAGAATTTATAATAATTGCACCTACCTCCCA GGGGTAACTAAATGAATAAATAATAAAGTACTTACAGTGGT TCCTGACACAGACTCAGCACTCCGTCAGTGTGCCATGACTAT TTTTATTATCATTATTAATGATTACTTAGATCAATTATTTAGCA GTGGACTAATGGAAGCTACAGAGCAGGGAAGGGAAGCAGATC TAGGGAGGAAGGCAGTTTTGATTTGAGGAGGTTTGCACATGTA GAGAAGCATACTGGAGAAGCATATCCAGAGGGCGAAAGATAT CTCTCCATTGTGCATCTGCCTCTTTTGACGTTGGAAGACACATG TCTTACTCCCCAAAGGGAGCCCAGCACTGGGAGCCTTCTTGAT GATCTCAAAAATAATAGCTATTCAAGAAAATCACCAAGTGACT GTGAAACCGTCAGTTCGGAAGGCTGGTTAGAACATGTGGGAG CAACATGAATGTTCTACAAAAGTTTAAAGCAGAGATTGTTTCA AATGGGTGTAGTAGATATTACTGAAAACCAAAAAAGAGTGAG ATTGTCAGTGTAAGAATGTGATTTAATGTTTGTAGTGCTTACA ATTTTGTGTACCAACTGGATGACTAAAAAGAGTAAAATAATTT AATTAATAGCTCATATTTTATGTGTGAAAACATGTTAGTGAAC ATATATAATCAAAATAGATTTTCATTGCTATTGCATAGTCTCTAA TACATAGAATGATTTTGCTTTTCTCTTTTATTATACTTGCTTTAA AATACTTGAAATATATTTTGCATTAAATGCATTTCAAGTTAAAT GTCTTAAATGTATACATTAGATGTGTGTTTTAAAATGCATAAA ACACGTTGAAATACATTAATGAACCATT </p>
--	--	---

Таблица 9. Последовательности белка IL18R1

SEQ ID NO.	NCBI Ссылочный №	Изо-форма	Последовательность
8	NP_003846,1	1	MNCRELPLTLWVLISVSTAESCTSRPHITVVEGEPFYLKHCSCSLA HEIETTTKSWYKSSGSQEHVELNPRSSSRIALHDCVLEFWPVELN DTGSYFFQMKNYTQKWKLNVIRRNKHSCFTEQVTSKIVEVKKF FQITCENSYYQTLVNSTSLYKNCKLLENKNPTIKKNAEFEDQ GYYSVCVHFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVPVLGPKLNHV AVELGKNVRLNCSALLNEEDVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRI MTPEGKWHASKVLRIENIGESNLNVLYNCTVASTGGTDTKSFILV RKADMADIPGHVFTRGMIIA VLILVAVVCLVTVCVIYRVLDLVLV YRHLTRRDETLTDGKTYDAFVSYLKECRPENGEETFAVEILPRV LEKHFGYKLCIFERDVVPGGAVVDEIHSLEKSRRLIIVLSKSYMS NEVRYELESGLHEALVERKIKIILIEFTPVTDFLTPQLKLLKSHR VLKWKADKSLSYNSRFWKNLLYLMPAKTVKPRDEPEVLPVLS ES
9	NP_001269328,1	2	MNCKKLLLENKNPTIKKNAEFEDQGYYSVCVHFLHHNGKLFNIT KTFNITIVEDRSNIVPVLGPKLNHVAVELGKNVRLNCSALLNEE DVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRIMTPEGKWHASKVLRIENIG ESNLNVLYNCTVASTGGTDTKSFILVRKDMADIPGHVFTRGMIIA VLILVAVVCLVTVCVIYRVLDLVLVYRHLTRRDETLTDGKTYDAF VSYLKECRPENGEETFAVEILPRVLEKHFGYKLCIFERDVVPGG AVVDEIHSLEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRYELESGLHEALVERKI KIILIEFTPVTDFLTPQLKLLKSHRVLKWKADKSLSYNSRFWK NLLYLMPAKTVKPRDEPEVLPVLS

Таблица 10. Другие последовательности

SEQ ID NO.	Тип последовательности	Последовательность
1	Нуклеиновая кислота	ACTTCTTAAT TCTGTCCATA AGATTTGAAA GAGGACTTAA AAATTGATGA N TTTTGTCTG GTAGCCATAG GCACTAGCTG AAATACCTTA AAAGTACTCA
2	Нуклеиновая кислота	AAAACAGATT CAGCCAAAGC TTTCAAACAA AAGTGTGCCT ATCTTATGAA N GTTTAAAAAT

		CTTCTGGCAC ACAGATTTTT AAAAAAACAA CCTAGAAGAT
3	Нуклеиновая кислота	TCTGTGTGTA CATTTCCCTC TACCTTCATT TCTTCATCTC TATCATTGAA AA N TATCCCTTTT GTATCCCCTT CCTTCTTAGT TGATTTTCGTT CTAAAAATTT
4	Нуклеиновая кислота	TAATAGACCC TGAAGTTTCC CACATCCTAC TCCTGAGTTC CTGTGAATAC N ATATGTTACA TGGCAAAGG AACCTCTAGG TGTGATTA TTAAGGATCT
5	Нуклеиновая кислота	CAAACTGTA ACAAATTA GAAAAAGCTG GTTCAATGAG CTTAGATTCT N TGAGATTAAT CTGAAAAGGG AGAGTAGTTA TGAGAAGTCT TAAAAAGTG
6	Нуклеиновая кислота	AAAACAGATT CAGCCAAAGC TTTCAAACAA AAGTGTGCCT ATCTTATGAA N GTTTAAAAAT CTTCTGGCAC ACAGATTTTT AAAAAAACAA CCTAGAAGAT
7	Нуклеиновая кислота	CTCTCAAATG CCTCCTGAAT CACTGGGATT CCTTTGAGGA AAAAAGAAAA N GCCTTCTTTC CCCTTTTGCC TCCTCTGTCC TCTCTCACA GATGGGTAAT

[00289] Несмотря на то, что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления примеров настоящего изобретения, специалистам в данной области техники очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены очевидны специалистам в данной области техники без отклонения от раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и указанная формула изобретения охватывает способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип.

2. Способ снижения или устранения активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18(IL18R1) у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора IL18R1 субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип.

3. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает:

a) получение образца у субъекта;
b) выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и

c) введение субъекту модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

4. Способ снижения, устранения, повышения или активации активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) у субъекта, причем способ предусматривает:

a) получение образца у субъекта;
b) выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и

c) введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

5. Способ согласно любому из пунктов 1-4, в котором указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию.

6. Способ согласно любому из пунктов 1-5, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1.

7. Способ согласно любому из пунктов 1-5, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1.

8. Способ согласно пункту 6 или 7, в котором агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу.
9. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист.
10. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM).
11. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM).
12. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.
13. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.
14. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18.
15. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.
16. Способ согласно любому из пунктов 6-7, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида.
17. Способ согласно любому из пунктов 6-16, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое.

18. Способ согласно любому из пунктов 6-17, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18.

19. Способ согласно любому из пунктов 6-18, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1.

20. Способ согласно любому из пунктов 1-19, в котором генотип является гомозиготным или гетерозиготным.

21. Способ согласно любому из пунктов 1-19, в котором заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

22. Способ согласно пункту 21, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз.

23. Способ согласно любому из пунктов 1-22, в котором образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани.

24. Способ согласно любому из пунктов 1-23, в котором субъектом является млекопитающее.

25. Способ согласно любому из пунктов 1-24, в котором субъектом является человек.

26. Способ согласно любому из пунктов 1-25, в котором у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения.

27. Способ согласно любому из пунктов 21-26, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным.

28. Способ согласно любому из пунктов 1-27, в котором генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию.

29. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

30. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP относится к rs10213846 и предусматривает аллель «G» или аллель «Т».
31. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.
32. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.
33. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.
34. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.
35. Способ согласно пункту 28, в котором SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.
36. Способ согласно пункту 28 или 29, в котором инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1.
37. Способ согласно пункту 28 или 30, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2.
38. Способ согласно пункту 28 или 31, в котором SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3.
39. Способ согласно пункту 28 или 32, в котором SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4.
40. Способ согласно пункту 28 или 33, в котором SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5.
41. Способ согласно пункту 28 или 34, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6.
42. Способ согласно пункту 28 или 35, в котором SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7.
43. Способ согласно любому из пунктов 28-42, в котором LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.
44. Способ согласно любому из пунктов 1-43, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

45. Способ согласно любому из пунктов 1-43, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

46. Способ согласно пункту 45, в котором субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания.

47. Способ согласно любому из пунктов 1-46, в котором генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

48. Способ диагностирования заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает:

- a) получение образца у субъекта;
- b) выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и
- c) диагностирование заболевания или состояния у субъекта, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

49. Способ определения у субъекта того, подвержен ли субъект риску развития заболевания или состояния, причем способ предусматривает:

- a) получение образца у субъекта;
- b) выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и
- c) определение того, что субъект подвержен риску развития заболевания или состояния, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

50. Способ определения того, подходит ли субъект для лечения заболевания или состояния модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем способ предусматривает:

- a) получение образца у субъекта;
- b) выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и

с) определение того, что субъект подходит для лечения заболевания или состояния модулятором IL18R1, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

51. Способ согласно любому из пунктов 48-50, в котором указанный генотип выявляют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию.

52. Способ согласно любому из пунктов 48-51, дополнительно предусматривающий введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1.

53. Способ согласно пункту 52, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1.

54. Способ согласно пункту 52, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1.

55. Способ согласно любому из пунктов 52-54, в котором агонист или частичный агонист предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу.

56. Способ согласно любому из пунктов 52-55, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист.

57. Способ согласно любому из пунктов 52-56, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM).

58. Способ согласно любому из пунктов 52-56, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM).

59. Способ согласно любому из пунктов 52-58, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

60. Способ согласно любому из пунктов 52-58, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

61. Способ согласно любому из пунктов 52-58, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18.

62. Способ согласно любому из пунктов 52-58, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий

аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.

63. Способ согласно любому из пунктов 52-58, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида.

64. Способ согласно любому из пунктов 52-63, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое.

65. Способ согласно любому из пунктов 52-64, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18.

66. Способ согласно любому из пунктов 52-64, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1.

67. Способ согласно любому из пунктов 48-66, в котором генотип является гомозиготным или гетерозиготным.

68. Способ согласно любому из пунктов 48-67, в котором заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

69. Способ согласно пункту 68, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фибростеноз.

70. Способ согласно любому из пунктов 48-69, в котором образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани.

71. Способ согласно любому из пунктов 48-70, в котором субъектом является млекопитающее.

72. Способ согласно любому из пунктов 48-71, в котором субъектом является человек.

73. Способ согласно любому из пунктов 48-72, в котором у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения.

74. Способ согласно любому из пунктов 86-87, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным.

75. Способ согласно любому из пунктов 48-74, в котором генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию.

76. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

77. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP относится к rs10213846 и предусматривает аллель «G» или аллель «Т».

78. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

79. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

80. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

81. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

82. Способ согласно пункту 75, в котором SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

83. Способ согласно пункту 75 или 76, в котором инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1.

84. Способ согласно пункту 75 или 77, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2.

85. Способ согласно пункту 75 или 78, в котором SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3.

86. Способ согласно пункту 75 или 79, в котором SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4.

87. Способ согласно пункту 75 или 80, в котором SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5.

88. Способ согласно пункту 75 или 81, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6.

89. Способ согласно пункту 75 или 82, в котором SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7.

90. Способ согласно любому из пунктов 75-89, в котором LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.

91. Способ согласно любому из пунктов 48-90, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

92. Способ согласно любому из пунктов 48-90, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

93. Способ согласно пункту 92, в котором субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания.

94. Способ согласно любому из пунктов 48-93, в котором генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

95. Способ обработки или анализа полученного у субъекта образца, причем способ предусматривает:

- a) получение образца у субъекта;
- b) подвергание образца анализу с помощью секвенирования, генотипирования на чипах и/или амплификации нуклеиновых кислот с получением массива данных, содержащего данные, соответствующие наличию или отсутствию соответствующего генотипа;

с) на вычислительной машине с хранимой программой, введение указанных данных из (b) в обученный алгоритм для определения того, подвержен ли субъект риску развития заболевания или нарушения, причем обученный алгоритм обучен с использованием множества обучающих образцов, и причем указанный образец является независимым по отношению к указанному множеству обучающих образцов; и

d) выведение в электронном виде отчета, содержащего результат определения для субъекта.

96. Способ обработки или анализа полученного у субъекта образца, причем способ предусматривает:

a) получение образца у субъекта;

b) подвергание образца анализу с помощью секвенирования, генотипирования на чипах и/или амплификации нуклеиновых кислот с получением массива данных, содержащего данные, соответствующие наличию или отсутствию соответствующего генотипа;

с) на вычислительной машине с хранимой программой, введение указанных данных из (b) в обученный алгоритм для определения вероятности того, что субъект подходит для лечения заболевания или нарушения агонистом IL18R1, причем обученный алгоритм обучен с использованием множества обучающих образцов, и причем указанный образец является независимым по отношению к указанному множеству обучающих образцов; и

d) выведение в электронном виде отчета, содержащего результат определения для субъекта.

97. Способ согласно любому из пунктов 95-96, в котором (с) предусматривает расчет уровня полигенного риска (PRS), и при этом PRS предусматривает нормализованную взвешенную сумму числа аллелей риска в пределах генотипа, присутствующего у субъекта, с весовыми показателями, пропорциональными бета-значению ассоциации между генотипом и заболеванием или состоянием.

98. Способ согласно любому из пунктов 95-97, в котором массив данных из (b) дополнительно предусматривает данные, соответствующие наличию или отсутствию суррогатного генотипа, при условии, что выявлено отсутствие соответствующего генотипа.

99. Способ согласно пункту 98, в котором суррогатный генотип находится в неравновесном сцеплении с отсутствующим генотипом, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,8, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

100. Способ согласно любому из пунктов 95-99, в котором отчет сконфигурирован для отображения результата определения субъекта на пользовательском интерфейсе электронного устройства.

101. Способ согласно пункту 100, в котором электронное устройство предусматривает персональное электронное устройство, принадлежащее субъекту.

102. Способ согласно любому из пунктов 95-102, дополнительно предусматривающий введение субъекту модулятора активности или экспрессии IL18R1, при условии, что субъект определен как таковой, подверженный риску приобретения или развития заболевания или состояния.

103. Способ согласно пункту 102, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или частичный агонист IL18R1.

104. Способ согласно пункту 102, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антагонист или частичный антагонист IL18R1.

105. Способ согласно любому из пунктов 102-104, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид, малую молекулу.

106. Способ согласно любому из пунктов 102-105, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает обратный агонист.

107. Способ согласно любому из пунктов 102-105, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает положительный аллостерический модулятор (PAM).

108. Способ согласно любому из пунктов 102-105, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает отрицательный аллостерический модулятор (NAM).

109. Способ согласно любому из пунктов 102-108, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает малую молекулу, которая связывается с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

110. Способ согласно любому из пунктов 102-108, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL18R1 или IL18 или как с одним, так и с другим.

111. Способ согласно любому из пунктов 102-108, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид IL18R1 или рекомбинантный пептид IL18.

112. Способ согласно любому из пунктов 102-108, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий

аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.

113. Способ согласно любому из пунктов 102-108, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида.

114. Способ согласно любому из пунктов 102-113, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает продукт слияния, конъюгат, или как одно, так и другое.

115. Способ согласно любому из пунктов 102-114, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист передачи сигнала с участием IL18.

116. Способ согласно любому из пунктов 102-115, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает агонист или антагонист связывания IL18-IL18R1.

117. Способ согласно любому из пунктов 95-116, в котором генотип является гомозиготным или гетерозиготным.

118. Способ согласно любому из пунктов 95-117, в котором заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

119. Способ согласно пункту 118, в котором воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброstenоз.

120. Способ согласно любому из пунктов 95-119, в котором образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или биоптат ткани.

121. Способ согласно любому из пунктов 95-120, в котором субъектом является млекопитающее.

122. Способ согласно любому из пунктов 95-121, в котором субъектом является человек.

123. Способ согласно любому из пунктов 95-122, в котором у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения.

124. Способ согласно любому из пунктов 118-123, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным.

125. Способ согласно любому из пунктов 95-124, в котором генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs1921622, rs2287037, rs1974675, rs2041739, rs76362690, rs2287037 или rs80256362, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию.

126. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs1921622 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

127. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP. В некоторых случаях SNP относится к rs10213846 и предусматривает аллель «G» или аллель «Т».

128. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs1974675 предусматривает «С» или «Т» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

129. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs2041739 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

130. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs76362690 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

131. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs2287037 предусматривает «А» или «G» на обратной нити ДНК, кодирующей SNP.

132. Способ согласно пункту 125, в котором SNP в rs80256362 предусматривает «А» или «G» на прямой нити ДНК, кодирующей SNP.

133. Способ согласно пункту 125 или 126, в котором инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1.

134. Способ согласно пункту 125 или 127, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2.

135. Способ согласно пункту 125 или 128, в котором SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3.

136. Способ согласно пункту 125 или 129, в котором SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4.

137. Способ согласно пункту 125 или 130, в котором SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5.

138. Способ согласно пункту 125 или 131, в котором SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 6.

139. Способ согласно пункту 125 или 132, в котором SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7.

140. Способ согласно любому из пунктов 125-139, в котором LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.

141. Способ согласно любому из пунктов 125-140, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

142. Способ согласно любому из пунктов 125-141, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

143. Способ согласно пункту 142, в котором субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания.

144. Способ согласно любому из пунктов 125-143, в котором генотип предусматривает один или более SNP в неравновесном сцеплении с rs1921622, как определено значением r^2 по меньшей мере около 0,80, около 0,85, около 0,90, около 0,95 или около 1,0.

145. Способ согласно любому из пунктов 125-144, в котором генотип предусматривает по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов.

146. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется болезнь Крона (CD) от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP.

147. Способ согласно пункту 146, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 1.

148. Способ согласно пункту 146, в котором однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован со структурой.

149. Способ согласно пункту 148, в котором образование структур ограничено тонкотолстокишечной областью кишечника.

150. Способ согласно пункту 148 или 149, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 2.

151. Способ согласно пункту 146, в котором однонуклеотидный полиморфизм ассоциирован с риском развития у субъекта морфологических дефектов клеток Панета подвздошной кишки.

152. Способ согласно пункту 151, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 3.

153. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется воспалительное заболевание кишечника (IBD) от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP.

154. Способ согласно пункту 153, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 4.

155. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта модулятором активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), причем у субъекта имеется язвенный колит от умеренной до тяжелой степени, и причем у субъекта наблюдается генотип, характеризующийся наличием одного или более SNP.

156. Способ согласно пункту 155, в котором один или более SNP предусматривают SNP, перечисленные в таблице 5.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1) субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип.

2. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает:

a. получение образца у субъекта;

b. выявление наличия или отсутствия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце; и

c. введение субъекту модулятора активности или экспрессии рецептора 1 интерлейкина 18 (IL18R1), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9.

4. Способ по п. 1 или п. 2, в котором модулятор активности или экспрессии IL18R1 предусматривает рекомбинантный пептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на около 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% гомологична SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9, и причем аминокислотная последовательность усечена на N-конце и/или C-конце пептида.

5. Способ по п. 1 или п. 2, в котором заболевание или состояние предусматривает воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние.

6. Способ по п. 5, в котором воспалительное, фибростенотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), перианальную CD, язвенный колит (UC), рассеянный склероз (MS), ревматоидный артрит (RA), первичный склерозирующий

холангит (PSC), панколит, первичный билиарный холангит, астму, проктит, ирит, кишечный фиброз, легочный фиброз или кишечный фиброstenоз.

7. Способ по п. 6, в котором воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание или состояние предусматривает IBD.

8. Способ по п. 1 или п. 2, в котором у субъекта не наблюдается ответ на индукционную терапию антителами к фактору некроза опухоли (TNF) или наблюдается потеря ответа на терапию антителами к TNF по истечении некоторого периода времени в ходе лечения.

9. Способ по п. 5, в котором воспалительное, фиброstenотическое и/или фиброзирующее заболевание является рефрактерным.

10. Способ по п. 1 или п. 2, в котором генотип предусматривает один или более однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или инсерционно-делеционных полиморфизмов в rs76362690, rs80256362, rs1921622, rs2287037, rs1974675 или rs2041739, SNP в неравновесном сцеплении (LD) с ними, или любую их комбинацию.

11. Способ по п. 10, предусматривающий SNP в rs76362690, причем SNP в rs76362690 находится в пределах SEQ ID NO: 5.

12. Способ по п. 10, предусматривающий SNP в rs80256362, причем SNP в rs80256362 находится в пределах SEQ ID NO: 7.

13. Способ по п. 10, предусматривающий инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622, причем инсерционно-делеционный полиморфизм в rs1921622 находится в пределах SEQ ID NO: 1.

14. Способ по п. 10, предусматривающий SNP в rs1974675, причем SNP в rs1974675 находится в пределах SEQ ID NO: 3.

15. Способ по п. 10, предусматривающий SNP в rs2041739, причем SNP в rs2041739 находится в пределах SEQ ID NO: 4.

16. Способ по п. 10, предусматривающий SNP в rs2287037, причем SNP в rs2287037 находится в пределах SEQ ID NO: 2.

17. Способ по п. 10, в котором LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.

18. Способ по п. 1 или п. 2, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC), как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

19. Способ по п. 1 или п. 2, в котором генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется субклинический фенотип заболевания или состояния, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

20. Способ по п. 19, в котором субклинический фенотип предусматривает стриктурирующий, пенетрирующий, или стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболевания.

ФИГ. 1А

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ный_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	прио- ритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10230 5468	rs130013 25	3.98E-31	A	94040	0.123564 214	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10232 4148	rs142010 1	6.93E-31	A	94080	0.123034 419	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 5593	rs124792 10	1.16E-30	A	94088	0.122583 046	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229 8994	rs950880	5.12E-30	A	94092	0.121212 221	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229 8258	rs130205 53	6.50E-30	G	94088	0.121288 712	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 7254	rs130190 81	2.26E-28	C	91372	0.120586 459	10295082 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 9499	rs127121 41	1.13E-27	A	94101	0.111190 719	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10234 5460	rs228703 7	2.12E-27	A	90448	0.117902 413	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 5251	rs142010 2	2.63E-27	G	94059	0.110446 109	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 5371	rs124663 80	3.92E-27	A	94097	0.110032 167	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 7505	rs199746 7	4.14E-27	A	94088	0.109983 326	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229 7982	rs155861 9	4.35E-27	C	94094	0.109929 235	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10230 5866	rs142008 8	4.47E-27	A	94092	0.109908 721	10293943 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10234 0561	rs129993 64	5.26E-27	A	94085	0.113865 41	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1В

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102303914	rs4142132	6.18E-27	G	94098	0.109604092	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102341768	rs12987977	6.74E-27	C	94101	0.113620038	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102302563	rs11690443	6.86E-27	T	94088	0.109505304	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102318230	rs1362350	8.45E-27	G	93070	0.110388707	102951798	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102298234	rs12996505	9.27E-27	A	94097	0.109228496	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102322115	rs873022	1.15E-26	A	94097	0.124457072	102955683	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102303413	rs974389	1.19E-26	G	94098	0.108990523	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102322292	rs3771177	1.20E-26	A	94098	0.124413258	102955860	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102323964	rs3732129	1.31E-26	G	94095	0.124314251	102957532	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102318792	rs17026974	1.31E-26	A	94079	0.12431181	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102306844	rs6706844	1.76E-26	A	94078	0.10862014	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102298358	rs13020793	1.85E-26	G	94087	0.108564498	102931926	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102293518	rs11685480	2.30E-26	G	94076	0.108358768	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102296579	rs1558622	2.51E-26	G	94067	0.108313872	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102298679	rs10183388	2.62E-26	G	94099	0.108202123	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1С

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_7380	rs12712135	3.19E-26	A	94095	0.108059473	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_7313	rs10189711	3.37E-26	A	94093	0.107994887	102930881	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_3413	rs11685424	3.83E-26	G	94097	0.107871445	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_6812	rs10189202	3.92E-26	A	94101	0.107847588	102930380	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_7089	rs10191914	3.99E-26	A	94098	0.107830935	102930657	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10230_1669	rs11123918	4.42E-26	A	93761	0.108096706	102935237	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_9984	rs1968171	4.68E-26	NA	NA	0.112079141	102933552	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_5444	rs6733174	4.75E-26	A	94099	0.107665708	102929012	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10232_0622	rs59247511	5.13E-26	G	88756	-0.110154423	102954190	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229_7827	rs1558620	6.31E-26	A	89819	0.108787339	102931395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233_2499	rs1921622	1.31E-25	G	94090	0.107035619	102966067	интронное	MAP4K4	0.049614781	0.016696387	0
CD	CD по сравнению с контролем	rs12998521	rs12998521	1.98E-25	A	92721	-0.111649081	102974417	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233_1174	rs13017455	1.67E-24	A	91754	-0.110331	102964742	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231_8404	rs1362349	3.32E-24	C	87425	-0.107123202	102951972	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233_4276	rs11123923	4.86E-24	A	94070	-0.106807654	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1D

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eql_бета	eql_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102360488	rs10190555	7.63E-24	A	93178	0.119781385	102994056	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102386351	rs1035127	1.13E-23	A	94060	0.118936913	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102382350	rs17027087	1.52E-23	A	94100	0.116534161	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102361452	rs2080289	1.77E-23	A	94058	0.116352042	102995020	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102372819	rs4851570	2.17E-23	G	94084	0.116121872	103006387	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102373999	rs17027060	2.80E-23	G	94097	0.115824168	103007567	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102375142	rs12712145	2.98E-23	A	94090	0.117766457	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102350711	rs1420098	3.32E-23	G	86682	0.108389949	102984279	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102384509	rs3732123	3.42E-23	G	94095	0.115858448	103018077	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102377020	rs2287034	3.46E-23	A	94095	0.115581024	103010588	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102374055	rs3860444	3.79E-23	A	94084	0.11722169	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102363304	rs3821203	3.83E-23	A	94040	0.115500401	102996872	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102365744	rs56258475	3.97E-23	G	94064	0.115420327	102999312	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1Е

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102358511	rs2270298	4.46E-23	G	94101	0.115283316	102992079	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102391170	rs4851006	4.56E-23	A	93111	0.116386348	103024738	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102343969	rs6710885	4.62E-23	G	87495	0.107812145	102977537	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102381128	rs1568681	5.03E-23	G	94078	0.116926782	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102369475	rs2241117	5.08E-23	A	94101	0.11682715	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102361316	rs17027037	5.59E-23	G	94084	0.115021314	102994884	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102359107	rs2270297	5.83E-23	A	94087	0.116663736	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102359593	rs6753717	5.99E-23	A	94088	0.116670554	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102368827	rs3755274	6.47E-23	A	94096	0.116541176	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102379106	rs17027071	6.71E-23	A	94100	0.114758595	103012674	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102361146	rs6750020	6.78E-23	G	94092	0.116522658	102994714	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102331764	rs17027006	7.62E-23	C	94096	0.114970653	102965332	интронное	IL1RL1	0.066330072	0.040946538	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102363237	rs11683700	8.08E-23	A	94100	0.114588773	102996805	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102351856	rs2058622	8.18E-23	A	94099	0.116579805	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1F

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102391245	rs4851007	8.31E-23	A	94090	0.116246065	103024813	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102380394	rs3732126	9.72E-23	C	89806	0.116181764	103013962	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102399579	rs1807782	9.97E-23	G	94057	0.115913928	103033147	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102332303	rs12469506	1.75E-22	A	94099	0.113949647	102965871	интронное	IL1RL1	0.065931376	0.047728888	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102391635	rs4851575	1.94E-22	G	93053	0.116419901	103025203	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102352244	rs3771172	3.12E-22	A	94093	0.11292591	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102364165	rs11465633	3.16E-22	A	93025	0.113858529	102997733	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102380734	rs1135354	3.38E-22	C	94075	0.11270546	103014302	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102351116	rs1558627	4.23E-22	G	92154	0.116576628	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102331293	rs55927292	4.24E-22	A	94066	0.112854191	102964861	интронное	IL1RL1	0.06998232	0.030542666	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102352382	rs3771171	6.45E-22	G	93096	0.113194321	102985950	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102338297	rs13015714	7.03E-22	C	94091	0.113978172	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102352586	rs2160202	7.53E-22	A	93116	0.112969681	102986154	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг. 1G

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_бета	eql_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102390763	rs55883125	9.51E-22	A	89792	0.113245606	103024331	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102356166	rs2041740	4.49E-21	A	89771	0.112845426	102989734	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102367834	rs1035130	4.22E-20	A	87767	0.110084818	103001402	экзонное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102315064	rs1420103	2.86E-19	A	94095	0.105029003	102948632	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102336239	rs67723747	4.42E-19	NA	NA	0.108931442	102969807	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102294158	rs6543116	2.73E-18	A	94078	0.102041477	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102382648	rs55664618	3.63E-17	A	94101	0.086522084	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.055883857	0.041785706	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_102341343	rs76721133	1.46E-15	C	155	3.19	102974911	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102377984	rs4851005	3.43E-12	A	94039	0.07515371	103011552	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102332499	rs1921622	5.72E-07	G	7967	1.202	102966067	интронное	MAP4K4	0.049614781	0.016696387	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102373483	rs17027056	2.65E-06	A	94095	0.105207576	103007051	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102351116	rs1558627	7.09E-06	G	6053	1.402	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг. 1H

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102352412	rs3771170	9.37E-06	A	6063	1.396	102985980	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102351856	rs2058622	9.44E-06	A	6064	1.395	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102338297	rs13015714	1.89E-05	C	6062	1.38	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102359107	rs2270297	2.55E-05	A	6064	1.371	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102359593	rs6753717	2.55E-05	A	6064	1.371	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102360488	rs10190555	2.55E-05	A	6064	1.371	102994056	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102361146	rs6750020	2.55E-05	G	6064	1.371	102994714	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102368827	rs3755274	2.55E-05	A	6064	1.371	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102369475	rs2241117	2.55E-05	A	6064	1.371	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102381128	rs1568681	2.84E-05	G	6064	1.369	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102375142	rs12712145	2.87E-05	A	6062	1.369	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102374055	rs3860444	2.93E-05	A	6064	1.368	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.11

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGЕNE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 2476	rs111239 26	2.96E-05	C	6064	1.368	10301604 4	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10239 9579	rs180778 2	3.33E-05	G	6064	1.365	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10239 1245	rs485100 7	3.35E-05	A	6063	1.365	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 0561	rs129993 64	3.74E-05	A	7967	0.8526	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 1768	rs129879 77	3.74E-05	C	7967	0.8526	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 5460	rs228703 7	4.11E-05	A	7965	0.8533	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 6351	rs103512 7	4.14E-05	A	6061	1.36	10301991 9	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 4148	rs142010 1	4.15E-05	A	7966	0.8529	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	rs12998521	rs129985 21	4.61E-05	A	7965	0.8541	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10229 4158	rs654311 6	4.62E-05	A	6064	1.354	10292772 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA

Фиг.1J

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 5064	rs142010 3	4.74E-05	A	6064	1.354	10294863 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 4276	rs111239 23	5.09E-05	A	7967	0.855	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 5468	rs130013 25	5.50E-05	A	7967	0.8551	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 5593	rs124792 10	5.67E-05	A	7967	0.8553	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8258	rs130205 53	5.89E-05	G	7966	0.8556	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8994	rs950880	6.07E-05	A	7967	0.8559	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 1116	rs155862 7	7.57E-05	G	7956	1.184	10298468 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 2412	rs377117 0	8.17E-05	A	7966	1.183	10298598 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 1856	rs205862 2	8.33E-05	A	7967	1.183	10298542 4	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1К

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102304821	rs1420089	0.000106573	G	94092	0.06527037	102938389	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497338126034, 0.122966178554851	0.0403730838316627, 0.0456541874537971	0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102338297	rs13015714	0.000114	C	7964	1.179	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102359107	rs2270297	0.0001521	A	7967	1.174	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102359593	rs6753717	0.0001521	A	7967	1.174	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102360488	rs10190555	0.0001521	A	7967	1.174	102994056	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361146	rs6750020	0.0001521	G	7967	1.174	102994714	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102368827	rs3755274	0.0001521	A	7967	1.174	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102369475	rs2241117	0.0001521	A	7967	1.174	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102326078	rs62152661	0.000160486	G	94094	0.063639504	102959646	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.23149733812603	0.04037308383166	0,0

Фиг.1L

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											4, 0.122966 17855485 1	27, 0.045654 18745379 71	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 5142	rs127121 45	0.0001926	A	7965	1.172	10300871 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10237 9334	rs142009 5	0.0001931 31	G	94076	0.069120 743	10301290 2	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138 ,- 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512 32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	0, 0, 0, 0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 4055	rs386044 4	0.0001956	A	7967	1.172	10300762 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10238 1128	rs156868 1	0.0002071	G	7967	1.171	10301469 6	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10236 9466	rs560300 66	0.0002128 47	C	94101	0.068801 294	10300303 4	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512	0, 0, 0, 0,0

Фиг.1М

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
											,- 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10239 9158	rs621527 14	0.0002161 21	G	94099	0.066768 011	10303272 6	межгенное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138 ,- 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512 32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	0, IL18R AP, 0, 0,0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233 1585	rs176963 76	0.0002222 46	A	94096	0.062522 074	10296515 3	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0

ФИГ. 1N

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382476	rs11123926	0.0002239	C	7967	1.17	103016044	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102391245	rs4851007	0.0002642	A	7965	1.168	103024813	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315064	rs1420103	0.0002682	A	7967	1.166	102948632	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102294158	rs6543116	0.0002693	A	7967	1.166	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102399579	rs1807782	0.0002766	G	7967	1.167	103033147	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102386351	rs1035127	0.0003218	A	7962	1.165	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102340654	rs12105808	0.000371999	T	94095	0.060364666	102974222	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274, 0.237344378396056, 0.126970254426939	0.0406804596047685, 0.0430463438168161, 0.0469360657670677	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102335102	rs78248680	0.000439903	G	94094	0.059911774	102968670	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274,	0.0406804596047685,	0, 0, 0

ФИГ. 10

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10237761	rs56151044	0.000478622	A	94074	- 0.062538 132	103011329	интронное	TMEM18 2	- 0.214216 334	0.038091085	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102328773	rs62152662	0.000541083	A	93166	0.059153293	102962341	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102332499	rs1921622	0.0005652	A	6064	0.7923	102966067	интронное	MAP4K4	0.049614781	0.016696387	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102368082	rs17651485	0.000696468	A	94085	- 0.060688 718	103001650	интронное	TMEM18 2	- 0.214216 334	0.038091085	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102318792	rs17026974	0.0007921	A	7967	0.8639	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102322115	rs873022	0.0009816	A	7967	0.8662	102955683	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102323964	rs3732129	0.0009816	G	7967	0.8662	102957532	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1Р

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_beta	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.001002	A	7966	0.8664	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10234 5460	rs228703 7	0.001095	A	6061	0.7899	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10236 0963	rs115532 730	0.001321	G	297	7.788	10299453 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10234 0561	rs129993 64	0.001435	A	6064	0.7947	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10234 1768	rs129879 77	0.001435	C	6064	0.7947	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 3606	rs377116 2	0.001447	A	7965	0.8705	10299717 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10234 6655	rs114655 72	0.0014899 3	A	94088	- 0.052334 173	10298022 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0,0, 0, 0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	rs12998521	rs129985 21	0.001494	A	6063	0.7953	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1Q

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 1452	rs208028 9	0.001602	A	7965	0.8711	10299502 0	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 8511	rs227029 8	0.00171	G	7967	0.8719	10299207 9	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 3304	rs382120 3	0.00171	A	7967	0.8719	10299687 2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 5744	rs562584 75	0.00171	G	7967	0.8719	10299931 2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 2819	rs485157 0	0.00171	G	7967	0.8719	10300638 7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 3999	rs170270 60	0.00171	G	7967	0.8719	10300756 7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10233 4276	rs111239 23	0.001745	A	6064	0.798	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 7020	rs228703 4	0.001778	A	7967	0.8723	10301058 8	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 7597	rs563865 07	0.00178	A	7967	0.8724	10297116 5	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1

ФИГ. 1R

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352244	rs3771172	0.001793	A	7967	0.8724	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382350	rs17027087	0.001796	A	7967	0.8724	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361316	rs17027037	0.001827	G	7967	0.8726	102994884	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102344891	rs3755276	0.001835	A	2162	0.7812	102978459	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102346056	rs9308857	0.001835	A	2162	0.7812	102979624	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102352654	rs3771166	0.001835	A	2162	0.7812	102986222	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102352807	rs1974675	0.001835	A	2162	0.7812	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331764	rs17027006	0.001851	C	7967	0.8728	102965332	интронное	IL1RL1	0.066330072	0.040946538	IL1RL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102341482	rs10173193	0.001935	A	2162	0.7823	102975050	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102332303	rs12469506	0.001948	A	7967	0.8733	102965871	интронное	IL1RL1	0.065931376	0.047728888	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102328361	rs1946131	0.002011885	A	94026	0.051004271	102961929	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.08419620685190, 0.0522514054377319,	0.0202861227094196, 0.0335291660561106,	0, 0, 0, 0

Фиг.1S

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eql бета	eql p	приоритет
											0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363237	rs11683700	0.002031	A	7967	0.8738	102996805	интронное	ILIRL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102336345	rs11688559	0.002041	A	2162	0.7831	102969913	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102336537	rs11695627	0.002041	G	2162	0.7831	102970105	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102337738	rs9808453	0.002041	A	2162	0.7831	102971306	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102333863	rs6704565	0.002041	A	2162	0.7831	102967431	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102334290	rs6752482	0.002041	G	2162	0.7831	102967858	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102334360	rs4988955	0.002041	G	2162	0.7831	102967928	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102380734	rs1135354	0.002055	C	7964	0.874	103014302	UTR3	ILIRL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102384509	rs3732123	0.002062	G	7967	0.874	103018077	межгенное	ILIRL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102333668	rs13424006	0.002156	G	2162	0.7842	102967236	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102333845	rs6751967	0.002156	G	2162	0.7842	102967413	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	ILIRL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102339231	rs4851566	0.002187	C	2162	0.7846	102972799	интронное	ILIRL1	0.053336426	0.042506604	0

ФИГ. 1Т

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Панет-D1 фенотип	imm_2_102387498	rs112139796	0.002267	G	297	1.967	103021066	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102379106	rs17027071	0.002554	A	7967	0.8766	103012674	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102329171	rs12989197	0.002673205	A	94078	0.049471679	102962739	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102318649	rs3755278	0.002770282	G	94095	0.052429306	102952217	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.0894771426920761, 0.060198972207029	0.0182080516619405, 0.0188719286905061	0, 0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102377984	rs4851005	0.002864	A	7967	0.8858	103011552	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102329504	rs6543119	0.002908905	A	93081	0.03178547	102963072	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет- 01234 фенотип	imm_2_102313976	rs77127114	0.003062	A	297	6.711	102947544	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006314560824, 0.0527971311595181,- 0.135420	0.0066573391411606, 0.0107997527032778, 0.023225	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0

ФИГ. 1U

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
											476256853, 0.203509 015976762, 0.097682 6846274083	602558467, 0.037112 3447603354, 0.043278 9267626328	
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102327798	rs13014044	0.003221534	G	94081	- 0.048452556	102961366	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.086163 0945382811, 0.196351 870359868, 0.047501 7877204885	0.013815 6592796922, 0.026913 521297184, 0.048534 5852467778	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102314613	rs17695648	0.003228666	G	94101	- 0.051660235	102948181	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.089477 1426920761, 0.060198 972207029	0.018208 0516619405, 0.018871 9286905061	0, 0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102304398	rs12987782	0.003249781	A	94095	- 0.051527863	102937966	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.089477 1426920761, 0.060198 972207029	0.018208 0516619405, 0.018871 9286905061	0, 0
CD	Панет-DO фенотип	imm_2_102313976	rs77127114	0.003279	A	297	-6.659	102947544	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006 314560824, 0.052797 1311595181,- 0.135420	0.006657 3391411606, 0.010799 7527032778, 0.023225	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0

Фиг.1V

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											476256853, 0.203509015976762, 0.0976826846274083	602558467, 0.0371123447603354, 0.0432789267626328	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102319499	rs12712141	0.003334	A	7967	1.116	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331293	rs55927292	0.003376	A	7966	0.88	102964861	интронное	IL1RL1	0.06998232	0.030542666	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102330381	rs13028993	0.003376708	G	94098	0.048192276	102963949	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102319499	rs12712141	0.003482	G	6064	0.8195	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102317505	rs1997467	0.003522	G	6059	0.8195	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102328782	rs1054096	0.003620482	G	93915	0.047843116	102962350	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1W

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102317899	rs1997466	0.003698	C	6064	0.8204	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102330060	rs12996097	0.003709632	A	94077	-0.047709003	102963628	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0,0,0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102337795	rs13014644	0.003872871	A	86188	-0.049541771	102971363	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.182483696156476, 0.0715996057128788	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.0445364127496054, 0.0461409912270284	0,0,0,0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102322694	rs13022799	0.003928831	G	94090	-0.050335024	102956262	интронное	RPL31, TMEM182	0.0801136510989988, 0.0546502830572637	0.0285133800383803, 0.0292598586431115	0,0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102353891	rs6543124	0.004054	A	2162	0.7956	102987459	интронное	IL1RL1	0.053489519	0.039961127	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102297982	rs1558619	0.004421	A	6064	0.8237	102931550	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1X

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102315251	rs1420102	0.004552	A	6064	0.8241	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	innn_2_102293518	rs11685480	0.004565	A	6064	0.8242	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102296579	rs1558622	0.004565	A	6064	0.8242	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102296812	rs10189202	0.004565	G	6064	0.8242	102930380	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298358	rs13020793	0.004565	A	6064	0.8242	102931926	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298679	rs10183388	0.004566	G	6063	1.213	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298234	rs12996505	0.004567	A	6064	1.213	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102331824	rs12999542	0.004574583	C	94100	0.046574589	102965392	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102305866	rs1420088	0.004591	G	6064	0.8243	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102315371	rs12466380	0.004592	G	6063	0.8243	102948939	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1У

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_102369466	rs56030066	0.004594	C	297	2.295	103003034	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138 ,- 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512 32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	0, 0, 0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102317494	rs12712140	0.004596	A	6064	0.8245	102951062	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102297089	rs10191914	0.00463	G	6064	0.8245	102930657	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102303914	rs4142132	0.004647	A	6063	0.8245	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102302563	rs11690443	0.004713	A	6063	0.8247	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298258	rs13020553	0.00501	G	6063	0.8175	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102305468	rs13001325	0.005257	A	6064	0.8186	102939036	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298994	rs950880	0.005284	A	6064	0.8187	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1Z

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102325512	rs13016771	0.005319493	A	94095	-0.048571576	102959080	интронное	RPL31, TMEM182	0.0801136510989988, 0.0546502830572637	0.0285133800383803, 0.0292598586431115	0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102315593	rs12479210	0.005324	A	6064	0.8188	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с	imm_2_102343118	rs76022452	0.005471	A	1792	3.273	102976686	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_102379334	rs1420095	0.005664	G	297	2.222	103012902	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569,-, 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0, 0, 0, 0,0
CD	Время до первого хирургического	imm_2_102345460	rs2287037	0.00586388	A	1091	1.13142	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102297380	rs12712135	0.006258	A	6064	1.205	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102293413	rs11685424	0.006379	G	6064	1.204	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA

Фиг.1АА

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n miss	OR Z B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10229 5444	rs673317 4	0.006379	A	6064	1.204	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.006379	A	6064	1.204	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10230 3413	rs974389	0.006437	G	6064	1.204	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10229 6297	rs130050 49	0.0064523 21	A	94100	- 0.047949 538	10292986 5	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10230 6844	rs670684 4	0.006526	A	6064	1.204	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10233 4276	rs111239 23	0.0065801 1	A	1091	1.12932	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до второго хирургического вмешательства	imm_2_10239 1933	rs802563 62	0.0066970 7	G	181	1.6083	10302550 1	межгенно е	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, TMEM18 2	0.116880 84727671 7, 0.038239 94346461 23,- 0.098743 01937070 37, 0.203874 39104075 5	0.002027 76557373 782, 0.005753 84548298 579, 0.013336 51636585 45, 0.041825 60340416 81	0, 0, IL18R AP, 0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 0765	rs204173 9	0.006737	G	2162	1.224	10299433 3	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

Фиг.1ВВ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102324148	rs1420101	0.006961	A	6063	0.8242	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102340561	rs12999364	0.00696491	A	1091	1.12836	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102341768	rs12987977	0.00696491	C	1091	1.12836	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	rs12998521	rs12998521	0.00696491	A	1091	1.12836	102974417	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_102399158	rs62152714	0.007143	G	297	2.106	103032726	межгенное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569,-, 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0, IL18RAP, 0,0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102347408	rs11465575	0.007322252	G	93110	0.092078874	102980976	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102357220	rs10439410	0.007423	C	2162	1.221	102990788	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102357801	rs6758936	0.007423	G	2162	1.221	102991369	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0

Фиг.1СС

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 2777	rs102081 96	0.007423	G	2162	1.221	10299634 5	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 4152	rs755691 7	0.007423	C	2162	1.221	10299772 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 4711	rs321373 2	0.007423	A	2162	1.221	10299827 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 5406	rs102047 57	0.007423	A	2162	1.221	10299897 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 6384	rs676062 1	0.007423	A	2162	1.221	10299995 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 7300	rs114656 41	0.007423	A	2162	1.221	10300086 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10235 3645	rs114655 97	0.0075869 02	G	94099	0.043792 977	10298721 3	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11, TMEM18 2, RPL31	0.183805 83508376 3, 0.072846 56664620 62, 0.137933 54023836 9, 0.044269 31647866 52, 0.063773 12169075 73	0.025156 57045410 81, 0.026697 12994903 49, 0.038090 48430715 86, 0.046927 56736444 61, 0.049859 99527230 28	0, 0, 0, 0,0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 8234	rs129965 05	0.0078934 3	A	1091	0.894727	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1DD

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	прио- ритет
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 8679	rs101833 88	0.0078934 3	G	1091	0.894727	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 7505	rs199746 7	0.008024	A	7962	1.104	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10238 6571	rs211066 2	0.008409	T	2162	1.217	10302013 9	межгенное	IL1RL1	0.060162 739	0.014743 734	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10236 3606	rs377116 2	0.0084702 16	A	94076	0.030572 037	10299717 4	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 3483	rs170270 56	0.008606	A	6064	0.6001	10300705 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 1116	rs155862 7	0.008743	G	1048	1.295	10298468 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Статус курения	imm_2_10232 0808	rs985523	0.008895	A	603	1.778	10295437 6	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.097133 46836259 56, 0.030462 06039871 91	0.009923 07563826 999, 0.026953 59831841 94	IL1RL1 ,0
CD	Статус курения	imm_2_10232 4668	rs671913 0	0.008895	A	603	1.778	10295823 6	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.097133 46836259 56, 0.030462 06039871 91	0.009923 07563826 999, 0.026953 59831841 94	IL1RL1 ,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 7899	rs199746 6	0.008895	G	7967	1.102	10295146 7	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1ЕЕ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102371390	rs3771159	0.009215	A	2162	1.214	103004958	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102371762	rs11903946	0.009215	A	2162	1.214	103005330	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102372880	rs6749014	0.009215	G	2162	1.214	103006448	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102375146	rs12712146	0.009215	G	2162	1.214	103008714	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102375969	rs4851004	0.009215	G	2162	1.214	103009537	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102376094	rs6732138	0.009215	G	2162	1.214	103009662	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102377669	rs2287033	0.009215	A	2162	1.214	103011237	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102382119	rs1420094	0.009215	G	2162	1.214	103015687	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102384484	rs3732124	0.009215	G	2162	1.214	103018052	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102385432	rs4851571	0.009215	G	2162	1.214	103019000	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102386217	rs1035129	0.009215	A	2162	1.214	103019785	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102390110	rs6710034	0.009215	G	2162	1.214	103023678	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	- 0.01708069	0

Фиг.1FF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqlt бета	eqlt p	приоритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10239 1092	rs758914 2	0.009215	A	2162	1.214	10302466 0	межгенно е	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10239 4083	rs102009 52	0.009215	A	2162	1.214	10302765 1	межгенно е	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10239 8001	rs159245 9	0.009215	A	2162	1.214	10303156 9	межгенно е	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 7494	rs127121 40	0.009265	C	7967	1.102	10295106 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Статус курения	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.009279	A	603	1.813	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10229 7959	rs114275 869	0.0093	G	1792	3.063	10293152 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10232 0927	rs788419 71	0.0093	G	1792	3.063	10295449 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10230 1640	rs785355 98	0.009515	A	1792	3.053	10293520 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10237 7344	rs142009 6	0.009599	G	2161	1.213	10301091 2	интронное	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 5371	rs124663 80	0.009601	A	7966	1.101	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1GG

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ч2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102305866	rs1420088	0.009604	A	7967	1.101	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102372536	rs6706002	0.00962	A	2162	1.213	103006104	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	Статус курения	imm_2_102319876	rs17639215	0.009627	A	603	1.81	102953444	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.107679304292277, 0.035460385142255	0.00506512943857112, 0.0115227751579316	IL1RL1,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303914	rs4142132	0.009829	G	7966	1.101	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315251	rs1420102	0.009873	G	7967	1.101	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102318230	rs1362350	0.01004	G	2252	1.194	102951798	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102293518	rs11685480	0.01005	G	7967	1.101	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296579	rs1558622	0.01005	G	7967	1.101	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA

Фиг.1НН

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 6812	rs101892 02	0.01005	A	7967	1.101	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.01005	G	7967	1.101	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7089	rs101919 14	0.01024	A	7967	1.1	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D2 фенотип	imm_2_10231 3976	rs771271 14	0.0103	A	297	3.593	10294754 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006 31456082 4, 0.052797 13115951 81,- 0.135420 47625685 3, 0.203509 01597676 2, 0.097682 68462740 83	0.006657 33914116 06, 0.010799 75270327 78, 0.023225 60255846 7, 0.037112 34476033 54, 0.043278 92676263 28	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10234 6655	rs114655 72	0.01031	A	6064	0.7543	10298022 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6,	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54,	0, 0, 0, 0

ФИГ. 1П

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											0.071599 60571287 88	0.046140 99122702 84	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7982	rs155861 9	0.01033	C	7967	1.1	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10234 1343	rs767211 33	0.0103538 07	C	94099	- 0.133995 884	10297491 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 1669	rs111239 э18	0.01042	A	7966	1.1	10293523 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 2563	rs116904 43	0.01045	T	7962	1.1	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10235 9471	rs114656 23	0.0107466 71	A	NA	- 0.072502 824	10299303 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10232 4163	rs781971 97	0.01086	A	2321	3.372	10295773 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 1856	rs205862 2	0.01109	A	1051	1.284	10298542 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 2412	rs377117 0	0.01109	A	1051	1.284	10298598 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Статус курения	imm_2_10235 2903	rs672894 5	0.01112	G	603	1.748	10298647 1	интронное	ILIRL1, MAP4K4, IL18RAP,	0.106197 01173231 9, 0.033425	0.004748 52757225 921, 0.015104	0, 0, 0, 0

ФИГ. 1JJ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
										TMEM182	2711234699,- 0.0892665435028165, 0.209496447273056	4158781986, 0.0241395694282341, 0.0345736924968317	
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102297380	rs12712135	0.0113158	A	1091	0.899139	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B2	imm_2_102360765	rs2041739	0.01166	G	2170	1.186	102994333	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102361452	rs2080289	0.01177	A	2905	0.6266	102995020	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B2	imm_2_102357220	rs10439410	0.01192	C	2170	1.186	102990788	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102357801	rs6758936	0.01192	G	2170	1.186	102991369	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102362777	rs10208196	0.01192	G	2170	1.186	102996345	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102364152	rs7556917	0.01192	C	2170	1.186	102997720	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102364711	rs3213732	0.01192	A	2170	1.186	102998279	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102365406	rs10204757	0.01192	A	2170	1.186	102998974	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0

Фиг.1КК

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snr_распо- ложение	cis_eGE NE	eqlf_бета	eqlf_p	прио- ритет
CD	B2	imm_2_10236 6384	rs676062 1	0.01192	A	2170	1.186	10299995 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B2	imm_2_10236 7300	rs114656 41	0.01192	A	2170	1.186	10300086 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Статус курения	imm_2_10234 7450	rs105159 21	0.01217	C	603	1.775	10298101 8	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
CD	Статус курения	imm_2_10234 9061	rs114655 84	0.01217	A	603	1.775	10298262 9	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10230 2563	rs116904 43	0.0125327	T	1088	0.900264	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10231 7494	rs127121 40	0.0125653	C	1091	0.90033	10295106 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10231 8404	rs136234 9	0.01259	C	2252	0.8424	10295197 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10238 1128	rs1 56868 1	0.01266	G	1421	1.763	10301469 6	UTR3	NA	NA	NA	NA

ФИГ. III

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Пиодермия G	imm_2_10238 2476	rs111239 26	0.01266	C	1421	1.763	10301604 4	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10239 9579	rs180778 2	0.01266	G	1421	1.763	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 9107	rs227029 7	0.01271	A	1051	1.275	10299267 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 9593	rs675371 7	0.01271	A	1051	1.275	10299316 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 0488	rs101905 55	0.01271	A	1051	1.275	10299405 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 1146	rs675002 0	0.01271	G	1051	1.275	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 8827	rs375527 4	0.01271	A	1051	1.275	10300239 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 9475	rs224111 7	0.01271	A	1051	1.275	10300304 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10239 1245	rs485100 7	0.0128	A	1420	1.761	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10237 0141	rs114656 50	0.0129587 06	A	NA	0.070137 747	10300370 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10237 4055	rs386044 4	0.01298	A	1421	1.76	10300762 3	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. IMM

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Пиодермия G	imm_2_10237 5142	rs127121 45	0.01298	A	1421	1.76	10300871 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10235 3645	rs114655 97	0.01304	G	6064	0.7664	10298721 3	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11, TMEM18 2, RPL31	0.183805 83508376 3, 0.072846 56664620 62, 0.137933 54023836 9, 0.044269 31647866 52, 0.063773 12169075 73	0.025156 57045410 81, 0.026697 12994903 49, 0.038090 48430715 86, 0.046927 56736444 61, 0.049859 99527230 28	0, 0, 0, 0,0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10231 9499	rs127121 41	0.0131031	G	1091	1.10969	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 3518	rs116854 80	0.0132364	G	1091	0.90114	10292708 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 6579	rs155862 2	0.0132364	G	1091	0.90114	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 6812	rs101892 02	0.0132364	A	1091	0.90114	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 7089	rs101919 14	0.0132364	A	1091	0.90114	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.0132364	G	1091	0.90114	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. INN

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z	В	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102301669	rs11123918	0.0132364	A	1091	0.90114		102935237	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102297827	rs1558620	0.0133071	A	1090	0.901135		102931395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102331293	rs55927292	0.01336	A	2906	0.635		102964861	интронное	L1RL1	0.06998232	0.030542666	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102390028	rs78178597	0.013376166	A	89466	0.031428416		103023596	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102356166	rs2041740	0.01359	A	1421	1.755		102989734	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102359107	rs2270297	0.01359	A	1421	1.755		102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102359593	rs6753717	0.01359	A	1421	1.755		102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102360488	rs10190555	0.01359	A	1421	1.755		102994056	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102361146	rs6750020	0.01359	G	1421	1.755		102994714	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102368827	rs3755274	0.01359	A	1421	1.755		103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102369475	rs2241117	0.01359	A	1421	1.755		103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102303914	rs4142132	0.0136092	G	1091	0.901449		102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102305866	rs1420088	0.0136092	A	1091	0.901449		102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102315371	rs12466380	0.0136092	A	1091	0.901449		102948939	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 100

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	B2	imm_2_102371390	rs3771159	0.01365	A	2170	1.182	103004958	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102371762	rs11903946	0.01365	A	2170	1.182	103005330	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102372880	rs6749014	0.01365	G	2170	1.182	103006448	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102375146	rs12712146	0.01365	G	2170	1.182	103008714	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102375969	rs4851004	0.01365	G	2170	1.182	103009537	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102376094	rs6732138	0.01365	G	2170	1.182	103009662	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102377669	rs2287033	0.01365	A	2170	1.182	103011237	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102382119	rs1420094	0.01365	G	2170	1.182	103015687	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102384484	rs3732124	0.01365	G	2170	1.182	103018052	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102385432	rs4851571	0.01365	G	2170	1.182	103019000	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102386217	rs1035129	0.01365	A	2170	1.182	103019785	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102390110	rs6710034	0.01365	G	2170	1.182	103023678	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0

ФИГ. 1РР

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	B2	imm_2_102391092	rs7589142	0.01365	A	2170	1.182	103024660	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102394083	rs10200952	0.01365	A	2170	1.182	103027651	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	B2	imm_2_102398001	rs1592459	0.01365	A	2170	1.182	103031569	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102331764	rs17027006	0.01379	C	2906	0.6365	102965332	интронное	IL1RL1	0.066330072	0.040946538	IL1RL1
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102317505	rs1997467	0.0138153	A	1091	0.90159	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102317899	rs1997466	0.0138153	G	1091	0.90159	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102315064	rs1420103	0.01385	A	1421	1.771	102948632	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102337597	rs56386507	0.01398	A	2906	0.6371	102971165	интронное	IL1RL1	0.067510094	0.037554638	IL1RL1
CD	Пиодермия G	imm_2_102294158	rs6543116	0.01413	A	1421	1.768	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102328361	rs1946131	0.01414	A	6063	0.7642	102961929	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.182483696156476, 0.071599	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.0445364127496054, 0.046140	0, 0, 0, 0

ФИГ. 1QQ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eQTL NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											6057128788	9912270284	
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102324148	rs1420101	0.01424	A	2252	0.8557	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B2	imm_2_102377344	rs1420096	0.01431	G	2169	1.18	103010912	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102332303	rs12469506	0.01443	A	2906	0.6384	102965871	интронное	IL1RL1	0.065931376	0.047728888	IL1RL1
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102374055	rs3860444	0.01446	A	1051	1.269	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102375142	rs12712145	0.01446	A	1051	1.269	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102381128	rs1568681	0.01446	G	1051	1.269	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102382476	rs11123926	0.01446	C	1051	1.269	103016044	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102391245	rs4851007	0.01446	A	1051	1.269	103024813	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102399579	rs1807782	0.01446	G	1051	1.269	103033147	межгенное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1RR

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	B2	imm_2_10237 2536	rs670600 2	0.01448	A	2170	1.18	10300610 4	интронное	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 7982	rs155861 9	0.0144941	C	1091	0.902519	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10232 0622	rs592475 11	0.0146	G	2252	0.8457	10295419 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10239 2402	rs115715 837	0.01465	A	1792	2.888	10302597 0	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10233 8297	rs130157 14	0.01479	C	1051	1.272	10297186 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 2244	rs377117 2	0.01481	A	2906	0.6397	10298581 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8679	rs101833 88	0.01481	G	7966	1.095	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8234	rs129965 05	0.01484	A	7967	1.095	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10232 9504	rs654311 9	0.01487	A	2252	0.8486	10296307 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10231 5251	rs142010 2	0.0148989	G	1091	0.902831	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 3606	rs377116 2	0.01497	A	2905	0.6414	10299717 4	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1SS

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	B2	imm_2_102386571	rs2110662	0.01511	T	2170	1.178	103020139	межгенное	IL1RL1	0.060162739	0.014743734	0
CD	Пиодермия G	imm_2_102386351	rs1035127	0.01534	A	1419	1.746	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102386351	rs1035127	0.01541	A	1050	1.266	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102375401	rs66919607	0.015502389	C	89822	0.028549259	103008969	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102379106	rs17027071	0.01561	A	2906	0.6421	103012674	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102380734	rs1135354	0.01565	C	2906	0.642	103014302	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102382350	rs17027087	0.01565	A	2906	0.642	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102317909	rs76362690	0.0158195	G	243	-2.41305	102951477	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.11719167059551, 0.0353788545524176	0.00350722414540951, 0.0160981230619359	IL1RL1, 0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102377984	rs4851005	0.01591	A	2906	0.6781	103011552	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102358511	rs2270298	0.01593	G	2906	0.6428	102992079	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102361316	rs17027037	0.01593	G	2906	0.6428	102994884	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1ГГ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102363304	rs3821203	0.01593	A	2906	0.6428	102996872	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	- 0.043692 753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102365744	rs56258475	0.01593	G	2906	0.6428	102999312	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	- 0.043692 753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102372819	rs4851570	0.01593	G	2906	0.6428	103006387	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	- 0.043692 753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102373999	rs17027060	0.01593	G	2906	0.6428	103007567	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	- 0.043692 753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102377020	rs2287034	0.01593	A	2906	0.6428	103010588	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	- 0.043692 753	0
CD	Статус курения	imm_2_102317614	rs11891827	0.01613	G	603	1.743	102951182	интронное	IL1RL1, MAP4K 4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	Статус курения	imm_2_102317909	rs76362690	0.01613	G	603	1.743	102951477	интронное	IL1RL1, MAP4K 4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102293413	rs11685424	0.01635	G	7967	1.094	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102295444	rs6733174	0.01635	A	7967	1.094	102929012	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1UU

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z	пара основ- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.01635	A	7967	1.094	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 3237	rs116837 00	0.01636	A	2906	0.644	10299680 5	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238 4509	rs373212 3	0.01648	G	2906	0.6445	10301807 7	межгенное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_повздошной кишки	imm_2_10233 9231	rs485156 6	0.01671	C	2162	1.192	10297279 9	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 1452	rs208028 9	0.01685	A	575	1.625	10299502 0	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10231 5064	rs142010 3	0.01708	A	1051	1.263	10294863 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 3413	rs974389	0.01722	G	7967	1.093	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D2 фенотип	imm_2_10235 3793	rs757973 7	0.01739	G	297	1.544	10298736 1	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.062593 42627782 42, 0.033745 39374329 71	0.020438 98041109 64, 0.037319 11651842 61	0,0
CD	B3	imm_2_10236 0765	rs204173 9	0.01745	G	2170	0.8487	10299433 3	интронное	IL1RL1	0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 8649	rs375527 8	0.01757	G	6064	0.7637	10295221 7	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61,	0.018208 05166194 05,	0,0

ФИГ. 1VV

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	прио- ритет
											0.060198 97220702 9	0.018871 92869050 61	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102306844	rs6706844	0.01763	A	7967	1.093	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102338297	rs13015714	0.01785	C	1420	1.732	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102329504	rs6543119	0.01787	A	2321	0.8528	102963072	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102331293	rs55927292	0.01822	A	576	1.608	102964861	интронное	IL1RL1	- 0.069982 32	0.030542 666	IL1RL1
CD	Статус курения	imm_2_102299246	rs79144324	0.01841	A	603	1.714	102932814	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102296297	rs13005049	0.01865	A	6064	0.7656	102929865	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102314613	rs17695648	0.01865	G	6064	0.7656	102948181	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
CD	Пиодермия G	imm_2_102351856	rs2058622	0.01873	A	1421	1.723	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1WW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Пиодермия G	imm_2_10235 2412	rs377117 0	0.01873	A	1421	1.723	10298598 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 2115	rs873022	0.01894	A	2906	0.6521	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.01894	G	2906	0.6521	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10235 1116	rs155862 7	0.01904	G	1420	1.721	10298468 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.01908	A	2905	0.6525	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10230 3413	rs974389	0.0191732	G	1091	0.906004	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10230 6844	rs670684 4	0.0191732	A	1091	0.906004	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10231 8792	rs170269 74	0.0194	A	2906	0.6532	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10238 6571	rs211066 2	0.01992	T	2162	0.8474	10302013 9	межгенное	IL1RL1	0.060162 739	0.014743 734	0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 3413	rs116854 24	0.0200564	G	1091	0.906733	10292698 1	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 5444	rs673317 4	0.0200564	A	1091	0.906733	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.0200564	A	1091	0.906733	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 3668	rs134240 06	0.02021	G	2162	1.186	10296723 6	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1

ФИГ. 1XX

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 3845	rs675196 7	0.02021	G	2162	1.186	10296741 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10230 5468	rs130013 25	0.02056	A	2252	0.8628	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10231 5593	rs124792 10	0.02056	A	2252	0.8628	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233 6537	rs116956 27	0.0206329 42	G	93766	0.024350 62	10297010 5	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 8994	rs950880	0.0207958	A	1091	1.1096	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233 3668	rs134240 06	0.0207999 55	G	94093	0.024233 9	10296723 6	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_10229 8258	rs130205 53	0.0209411	G	1090	1.10949	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 Контролем	imm_2_10231 8230	rs136235 0	0.02099	C	1792	0.8448	10295179 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10233 7597	rs563865 07	0.02105	A	576	1.593	10297116 5	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 6345	rs116885 59	0.02108	A	2162	1.184	10296991 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 6537	rs116956 27	0.02108	G	2162	1.184	10297010 5	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 7738	rs980845 3	0.02108	A	2162	1.184	10297130 6	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 3863	rs670456 5	0.02108	A	2162	1.184	10296743 1	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 4290	rs675248 2	0.02108	G	2162	1.184	10296785 8	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 4360	rs498895 5	0.02108	G	2162	1.184	10296792 8	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1

ФИГ. 1УУ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10237 2536	rs670600 2	0.02117	A	2162	0.8487	10300610 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10237 7344	rs142009 6	0.02117	G	2161	0.8486	10301091 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 4152	rs755691 7	0.02124	A	6064	0.8552	10299772 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 4711	rs321373 2	0.02139	G	6059	0.8554	10299827 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 7300	rs114656 41	0.02139	C	6063	0.8554	10300086 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10234 1482	rs101731 93	0.0214	A	2162	1.184	10297505 0	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 7984	rs485100 5	0.02145	A	576	1.518	10301155 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10235 7220	rs104394 10	0.02146	C	2162	0.8488	10299078 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10235 7801	rs675893 6	0.02146	G	2162	0.8488	10299136 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 2777	rs102081 96	0.02146	G	2162	0.8488	10299634 5	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 4152	rs755691 7	0.02146	C	2162	0.8488	10299772 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 4711	rs321373 2	0.02146	A	2162	0.8488	10299827 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1ZZ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102365406	rs10204757	0.02146	A	2162	0.8488	102998974	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102366384	rs6760621	0.02146	A	2162	0.8488	102999952	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102367300	rs11465641	0.02146	A	2162	0.8488	103000868	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102305468	rs13001325	0.0215244	A	1091	1.10895	102939036	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102315593	rs12479210	0.0215244	A	1091	1.10895	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102357220	rs10439410	0.02157	A	6064	0.8556	102990788	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102357801	rs6758936	0.02157	A	6064	0.8556	102991369	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102362777	rs10208196	0.02157	A	6064	0.8556	102996345	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102366384	rs6760621	0.02157	G	6064	0.8556	102999952	интронное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102305468	rs13001325	0.02165	A	2162	1.199	102939036	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102315593	rs12479210	0.02165	A	2162	1.199	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102351116	rs1558627	0.02196	G	2321	1.164	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ААА

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102371390	rs3771159	0.02212	A	2162	0.8497	103004958	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102371762	rs11903946	0.02212	A	2162	0.8497	103005330	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102372880	rs6749014	0.02212	G	2162	0.8497	103006448	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102375146	rs12712146	0.02212	G	2162	0.8497	103008714	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102375969	rs4851004	0.02212	G	2162	0.8497	103009537	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102376094	rs6732138	0.02212	G	2162	0.8497	103009662	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102377669	rs2287033	0.02212	A	2162	0.8497	103011237	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102382119	rs1420094	0.02212	G	2162	0.8497	103015687	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102384484	rs3732124	0.02212	G	2162	0.8497	103018052	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102385432	rs4851571	0.02212	G	2162	0.8497	103019000	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102386217	rs1035129	0.02212	A	2162	0.8497	103019785	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102390110	rs6710034	0.02212	G	2162	0.8497	103023678	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1BVB

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	прио- ритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10239 1092	rs758914 2	0.02212	A	2162	0.8497	10302466 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10239 4083	rs102009 52	0.02212	A	2162	0.8497	10302765 1	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10239 8001	rs159245 9	0.02212	A	2162	0.8497	10303156 9	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10230 5468	rs130013 25	0.02224	A	2252	0.8577	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10231 5593	rs124792 10	0.02224	A	2252	0.8577	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 6571	rs211066 2	0.02227	A	6064	0.8563	10302013 9	межгенное	IL1RL1	- 0.060162 739	0.014743 734	0
CD	B3	imm_2_10238 0394	rs373212 6	0.02228	C	2168	0.8187	10301396 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 8511	rs227029 8	0.02234	G	576	1.582	10299207 9	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 1316	rs170270 37	0.02234	G	576	1.582	10299488 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 3237	rs116837 00	0.02234	A	576	1.582	10299680 5	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1ССС

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236_3304	rs3821203	0.02234	A	576	1.582	10299687_2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236_3606	rs3771162	0.02234	A	576	1.582	10299717_4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236_5744	rs56258475	0.02234	G	576	1.582	10299931_2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237_2819	rs4851570	0.02234	G	576	1.582	10300638_7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237_3999	rs17027060	0.02234	G	576	1.582	10300756_7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237_7020	rs2287034	0.02234	A	576	1.582	10301058_8	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237_9106	rs17027071	0.02234	A	576	1.582	10301267_4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238_0734	rs1135354	0.02234	C	576	1.582	10301430_2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238_2350	rs17027087	0.02234	A	576	1.582	10301591_8	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1DDD

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102384509	rs3732123	0.02234	G	576	1.582	103018077	межгенное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102344891	rs3755276	0.02235	A	2162	1.182	102978459	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102346056	rs9308857	0.02235	A	2162	1.182	102979624	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102352654	rs3771166	0.02235	A	2162	1.182	102986222	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102352807	rs1974675	0.02235	A	2162	1.182	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102365406	rs10204757	0.02239	C	6064	0.8564	102998974	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102298994	rs950880	0.02242	A	2252	0.8646	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102294158	rs6543116	0.0225	A	1051	1.25	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L2_толстой кишки	imm_2_102298258	rs13020553	0.02253	G	2161	1.198	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102330328	rs75973238	0.022664957	A	93789	0.13281049	102963896	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2_толстой кишки	imm_2_102298994	rs950880	0.0228	A	2162	1.198	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102331764	rs17027006	0.02281	C	576	1.582	102965332	интронное	IL1RL1	-0.066330072	0.040946538	IL1RL1
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102352244	rs3771172	0.02281	A	576	1.582	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1EEE

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR Z B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10229 8258	rs130205 53	0.02289	G	2252	0.8651	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10232 7798	rs130140 44	0.0229	G	6064	0.7807	10296136 6	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10232 9171	rs129891 97	0.0229	A	6064	0.7807	10296273 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10233 0060	rs129960 97	0.0229	A	6064	0.7807	10296362 8	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10233 0381	rs130289 93	0.0229	G	6064	0.7807	10296394 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0

ФИГ. 1FFF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											0.047501 78772048 85	0.048534 58524677 78	
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.0229	C	6064	0.7807	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с	imm_2_10233 7738	rs980845 3	0.0229247 66	A	94016	0.023865 438	10297130 6	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10239 2402	rs115715 837	0.0231869	A	243	2.27034	10302597 0	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10229 9246	rs791443 24	0.0233052	A	243	-2.26839	10293281 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10231 7614	rs118918 27	0.0233052	G	243	-2.26839	10295118 2	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 1390	rs377115 9	0.02334	G	6064	0.8573	10300495 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 1762	rs119039 46	0.02334	G	6064	0.8573	10300533 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1GGG

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 2880	rs674901 4	0.02334	A	6064	0.8573	10300644 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 5146	rs127121 46	0.02334	A	6064	0.8573	10300871 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 5969	rs485100 4	0.02334	A	6064	0.8573	10300953 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 6094	rs673213 8	0.02334	A	6064	0.8573	10300966 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 2119	rs142009 4	0.02334	A	6064	0.8573	10301568 7	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 7669	rs228703 3	0.02335	G	6063	0.8573	10301123 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10231 8404	rs136234 9	0.02336	C	1792	0.8471	10295197 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	ОМРС CD по сравнению с ОМРС контролем	imm_2_10229 5877	rs654311 7	0.02347	G	2281	4.364	10292944 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10239 4083	rs102009 52	0.02366	C	6063	0.8576	10302765 1	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10235 7220	rs104394 10	0.02367	C	2170	0.8551	10299078 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10235 7801	rs675893 6	0.02367	G	2170	0.8551	10299136 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10236 2777	rs102081 96	0.02367	G	2170	0.8551	10299634 5	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1ННН

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний Ch2	snp_располо-жение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
CD	B3	imm_2_102364152	rs7556917	0.02367	C	2170	0.8551	102997720	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B3	imm_2_102364711	rs3213732	0.02367	A	2170	0.8551	102998279	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B3	imm_2_102365406	rs10204757	0.02367	A	2170	0.8551	102998974	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B3	imm_2_102366384	rs6760621	0.02367	A	2170	0.8551	102999952	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B3	imm_2_102367300	rs11465641	0.02367	A	2170	0.8551	103000868	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L1 подвздошной кишки	imm_2_102360765	rs2041739	0.02371	G	2162	0.8515	102994333	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102386217	rs1035129	0.02382	G	6064	0.8578	103019785	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102334360	rs4988955	0.02398492	G	94077	0.023674412	102967928	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102372536	rs6706002	0.02399	G	6064	0.858	103006104	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102385432	rs4851571	0.02399	A	6063	0.8579	103019000	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_102320622	rs59247511	0.02399	G	1792	0.8479	102954190	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102324148	rs1420101	0.02401	A	2252	0.8597	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1III

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102377344	rs1420096	0.02405	A	6063	0.858	103010912	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102398001	rs1592459	0.02405	G	6064	0.858	103031569	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102332303	rs12469506	0.02409	A	576	1.578	102965871	интронное	IL1RL1	- 0.065931376	0.047728888	IL1RL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102340760	rs56179005	0.02414	A	2162	0.7832	102974328	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102348465	rs72823669	0.02414	A	2162	0.7832	102982033	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	IL18R1
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102384484	rs3732124	0.02427	A	6063	0.8582	103018052	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102351856	rs2058622	0.02434	A	2321	1.161	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102352412	rs3771170	0.02434	A	2321	1.161	102985980	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 подвздошной кишки	imm_2_102322115	rs873022	0.02439	A	2162	0.8151	102955683	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 подвздошной кишки	imm_2_102322292	rs3771177	0.02439	A	2162	0.8151	102955860	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 подвздошной кишки	imm_2_102323964	rs3732129	0.02439	G	2162	0.8151	102957532	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102298994	rs950880	0.02475	A	2252	0.8601	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1JJJ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
CD	B3	imm_2_102380734	rs1135354	0.02479	C	2169	0.8221	103014302	UTR3	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_102382648	rs55664618	0.02487	A	297	-0.9566	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	-0.055883857	0.041785706	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102391092	rs7589142	0.02494	G	6064	0.8588	103024660	межгенное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102298258	rs13020553	0.02512	G	2252	0.8604	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102382350	rs17027087	0.02519	A	2170	0.8223	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102384509	rs3732123	0.02519	G	2170	0.8223	103018077	межгенное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	Высокий Панет (>20%) по сравнению с низким (<20%) аномальным фенотипом Панет	imm_2_102352903	rs6728945	0.02549	G	297	1.844	102986471	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, TMEM182	0.106197011732319, 0.0334252711234699,- 0.0892665435028165, 0.209496447273056	0.00474852757225921, 0.0151044158781986, 0.0241395694282341, 0.0345736924968317	0, 0, 0, 0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102352244	rs3771172	0.02578	A	2162	0.8167	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102390763	rs55883125	0.02584	A	2169	0.8231	103024331	межгенное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1ККК

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_ Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eql_бета	eql_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102297380	rs12712135	0.02586	A	7967	1.087	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102360765	rs2041739	0.02592	A	6064	0.8597	102994333	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102320049	rs3771180	0.02593	A	2162	0.7851	102953617	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102320645	rs72823646	0.02593	A	2162	0.7851	102954213	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102323780	rs10173081	0.02593	A	2162	0.7851	102957348	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102338297	rs13015714	0.02593	C	2321	1.159	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102343628	rs6543123	0.026022295	A	85515	0.024412423	102977196	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102338096	rs9807962	0.026235964	G	93067	0.023555575	102971664	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102358511	rs2270298	0.02663	G	2170	0.8239	102992079	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102361316	rs17027037	0.02663	G	2170	0.8239	102994884	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102363237	rs11683700	0.02663	A	2170	0.8239	102996805	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102363304	rs3821203	0.02663	A	2170	0.8239	102996872	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1LLL

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	B3	imm_2_102365744	rs56258475	0.02663	G	2170	0.8239	102999312	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102372819	rs4851570	0.02663	G	2170	0.8239	103006387	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102373999	rs17027060	0.02663	G	2170	0.8239	103007567	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102377020	rs2287034	0.02663	A	2170	0.8239	103010588	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102318792	rs17026974	0.02669	A	2162	0.8174	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102398798	rs7602207	0.02670466	C	88754	0.025031494	103032366	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102386571	rs2110662	0.02722	T	2170	0.8586	103020139	межгенное	IL1RL1	- 0.060162739	0.014743734	0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102340561	rs12999364	0.02724	A	2252	0.8701	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102341768	rs12987977	0.02724	C	2252	0.8701	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102304398	rs12987782	0.02737	A	6063	0.7809	102937966	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.0894771426920761, 0.060198972207029	0.0182080516619405, 0.0188719286905061	0,0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102345460	rs2287037	0.02747	A	2252	0.8703	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1МММ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	B3	imm_2_102375401	rs66919607	0.02748	C	2169	0.8248	103008969	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	B3	imm_2_102361452	rs2080289	0.02752	A	2169	0.8249	102995020	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102352654	rs3771166	0.027546636	A	94075	0.023119762	102986222	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	B3	imm_2_102372536	rs6706002	0.02846	A	2170	0.8596	103006104	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	B3	imm_2_102377344	rs1420096	0.02851	G	2169	0.8595	103010912	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	Пиодермия G	imm_2_102377984	rs4851005	0.02853	A	1421	0.5131	103011552	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102329504	rs6543119	0.02853	A	2252	0.8559	102963072	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102317494	rs12712140	0.02855	C	2252	1.151	102951062	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102317505	rs1997467	0.02857	A	2252	1.151	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102317899	rs1997466	0.02857	G	2252	1.151	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102322694	rs13022799	0.02859	G	6064	0.7814	102956262	интронное	RPL31, TMEM182	0.0801136510989988, 0.054650	0.0285133800383803, 0.029259	0,0

ФИГ. 1NNN

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											28305726 37	85864311 15	
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102325512	rs13016771	0.02859	A	6064	0.7814	102959080	интронное	RPL31, TMEM182	0.0801136510989988, 0.0546502830572637	0.0285133800383803, 0.0292598586431115	0,0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102331174	rs13017455	0.02869	A	2252	0.8364	102964742	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102390110	rs6710034	0.02885	A	6063	0.8621	103023678	межгенное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102328782	rs1054096	0.02885	G	6058	0.788	102962350	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	rs12998521	rs12998521	0.02896	A	2252	0.8714	102974417	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102318792	rs17026974	0.02913	A	2162	1.216	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102353891	rs6543124	0.029170936	A	94026	0.022918809	102987459	интронное	IL1RL1	0.053489519	0.039961127	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102375844	rs11679146	0.02955	G	2162	0.7886	103009412	интронное	IL18R1	0.046361422	0.019212446	IL18R1
CD	B3	imm_2_102379106	rs17027071	0.02964	A	2170	0.8271	103012674	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102353891	rs6543124	0.02969	A	2162	1.173	102987459	интронное	IL1RL1	0.053489519	0.039961127	0
CD	B3	imm_2_102371390	rs3771159	0.02971	A	2170	0.8605	103004958	интронное	IL1RL1	- 0.059172591	0.01708069	0

ФИГ. 1000

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ваний_Ch2	snp_расположен- ие	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	B3	imm_2_10237 1762	rs119039 46	0.02971	A	2170	0.8605	10300533 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10237 2880	rs674901 4	0.02971	G	2170	0.8605	10300644 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10237 5146	rs127121 46	0.02971	G	2170	0.8605	10300871 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10237 5969	rs485100 4	0.02971	G	2170	0.8605	10300953 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10237 6094	rs673213 8	0.02971	G	2170	0.8605	10300966 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10237 7669	rs228703 3	0.02971	A	2170	0.8605	10301123 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10238 2119	rs142009 4	0.02971	G	2170	0.8605	10301568 7	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10238 4484	rs373212 4	0.02971	G	2170	0.8605	10301805 2	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10238 5432	rs485157 1	0.02971	G	2170	0.8605	10301900 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10238 6217	rs103512 9	0.02971	A	2170	0.8605	10301978 5	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10239 0110	rs671003 4	0.02971	G	2170	0.8605	10302367 8	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	B3	imm_2_10239 1092	rs758914 2	0.02971	A	2170	0.8605	10302466 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1PPP

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	ВЗ	imm_2_102394083	rs10200952	0.02971	A	2170	0.8605	103027651	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	ВЗ	imm_2_102398001	rs1592459	0.02971	A	2170	0.8605	103031569	межгенное	IL1RL1	0.059172591	0.01708069	0
CD	Время до первого хирургического вмешательства	imm_2_102324148	rs1420101	0.0297696	A	1091	1.10258	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102315251	rs1420102	0.02989	G	2252	1.149	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102390511	rs62152711	0.02995	A	2252	2.478	103024079	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102334276	rs11123923	0.02996	A	2252	0.8722	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_102390028	rs78178597	0.03015	A	1792	1.217	103023596	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102318649	rs3755278	0.03018	G	7967	0.8756	102952217	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.0894771426920761, 0.060198972207029	0.0182080516619405, 0.0188719286905061	0,0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102303413	rs974389	0.03038	G	2252	1.149	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102306844	rs6706844	0.03038	A	2252	1.149	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1QQQ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102380734	rs1135354	0.03054	C	2161	1.213	103014302	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	Пиодермия G	imm_2_102297380	rs12712135	0.03065	A	1421	1.673	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102346056	rs9308857	0.030815528	A	94093	0.022656017	102979624	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102363606	rs3771162	0.03141	A	2162	0.8233	102997174	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102353793	rs7579737	0.03147	G	6064	0.8547	102987361	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.0625934262778242, 0.0337453937432971	0.0204389804110964, 0.0373191165184261	0,0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102341482	rs10173193	0.031554316	A	94058	0.022564502	102975050	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102303914	rs4142132	0.03162	G	2252	1.148	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102305866	rs1420088	0.03162	A	2252	1.148	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102315371	rs12466380	0.03162	A	2252	1.148	102948939	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Высокий Панет (>20%) по сравнению с низким (<20%) аномальным	imm_2_102320808	rs985523	0.03213	A	297	1.798	102954376	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.0971334683625956, 0.0304620603987191	0.00992307563826999, 0.0269535983184194	IL1RL1, 0

ФИГ. 1RRR

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	r_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
	Панет фенотип												
CD	Высокий Панет (>20%) по сравнению с низким (<20%) аномальным фенотипом Панет	imm_2_10232 4668	rs671913 0	0.03213	A	297	1.798	10295823 6	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.097133 46836259 56, 0.030462 06039871 91	0.009923 07563826 999, 0.026953 59831841 94	IL1RL1 ,0
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 3413	rs116854 24	0.03217	A	297	-0.8889	10292698 1	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 5444	rs673317 4	0.03217	G	297	-0.8889	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.03217	G	297	-0.8889	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 3413	rs974389	0.03217	A	297	-0.8889	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 6844	rs670684 4	0.03217	G	297	-0.8889	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10229 8044	rs728236 35	0.03224	G	2162	0.793	10293161 2	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10229 8944	rs950881	0.03224	A	2162	0.793	10293251 2	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10230 1406	rs101794 58	0.03224	A	2162	0.793	10293497 4	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0

ФИГ. 1SSS

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10230 3976	rs101891 54	0.03224	A	2162	0.793	10293754 4	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10230 4315	rs101895 26	0.03224	A	2162	0.793	10293788 3	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	rs12998521	rs129985 21	0.03226	A	2321	0.8749	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10237 7761	rs561510 44	0.03229	A	6064	0.7903	10301132 9	интронное	TMEM18 2	- 0.214216 334	0.038091 085	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10235 2244	rs377117 2	0.03232	A	2162	1.21	10298581 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10232 2115	rs873022	0.03248	A	2162	1.21	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.03248	A	2162	1.21	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.03248	G	2162	1.21	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10235 1116	rs155862 7	0.03267	G	5991	1.19	10298468 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	PDM	imm_2_10237 7984	rs485100 5	0.03279	A	2093	1.17	10301155 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 7827	rs155862 0	0.03294	A	2252	1.146	10293139 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_10235 2244	rs377117 2	0.03304	A	2170	0.8306	10298581 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10230 5468	rs130013 25	0.03304	A	6002	0.8518	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ТТТ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102369697	rs2241116	0.03307	A	7967	0.9031	103003265	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298258	rs13020553	0.03307	G	6002	0.8518	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102298994	rs950880	0.03307	A	6002	0.8518	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102297982	rs1558619	0.03311	C	2252	1.146	102931550	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102352807	rs1974675	0.033164814	A	94096	0.022347585	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102377761	rs56151044	0.03321	A	1051	0.7466	103011329	интронное	TMEM182	-0.214216334	0.038091085	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102297754	rs75452014	0.03322	A	2321	1.908	102931322	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102315593	rs12479210	0.03333	A	6002	0.852	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_102297380	rs12712135	0.03342	G	297	-0.8688	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Высокий Панет (>20%) по сравнению с низким (<20%) аномальным фенотипом Панет	imm_2_102368030	rs3752659	0.03343	G	297	1.795	103001598	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, TMEM182	0.106760025100458, 0.0334148449670263,-0.091611	0.00417049321545419, 0.0142424892443608, 0.019477	0,0, 0,0

ФИГ. 1UUU

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											8363213771, 0.22837177265979	8055191342, 0.0198984571752845	
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102356117	rs11465608	0.03358	G	2252	0.2554	102989685	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102363606	rs3771162	0.03368	A	2170	0.8318	102997174	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102340561	rs12999364	0.03373	A	2162	1.181	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102341768	rs12987977	0.03373	C	2162	1.181	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	rs12998521	rs12998521	0.03373	A	2162	1.181	102974417	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102379106	rs17027071	0.03375	A	2162	0.8247	103012674	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102340561	rs12999364	0.03397	A	2321	0.8761	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CbirCD по сравнению с Cbir контролем	inun_2_102341768	rs12987977	0.03397	C	2321	0.8761	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102361452	rs2080289	0.03401	A	2161	0.8248	102995020	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102314613	rs17695648	0.03417	G	7967	0.8782	102948181	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.0894771426920761, 0.060198972207029	0.0182080516619405, 0.0188719286905061	0,0

ФИГ. 1VVV

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний Ch2	snp_распо-ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_10232 1514	rs134086 61	0.03469	A	1792	1.976	10295508 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10238 6571	rs211066 2	0.03471	T	155	0.1364	10302013 9	межгенное	IL1RL1	- 0.060162 739	0.014743 734	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10235 7220	rs104394 10	0.03472	C	155	0.1376	10299078 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10235 7801	rs675893 6	0.03472	G	155	0.1376	10299136 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 0765	rs204173 9	0.03472	G	155	0.1376	10299433 3	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 2777	rs102081 96	0.03472	G	155	0.1376	10299634 5	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 4152	rs755691 7	0.03472	C	155	0.1376	10299772 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 4711	rs321373 2	0.03472	A	155	0.1376	10299827 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 5406	rs102047 57	0.03472	A	155	0.1376	10299897 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 6384	rs676062 1	0.03472	A	155	0.1376	10299995 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10236 7300	rs114656 41	0.03472	A	155	0.1376	10300086 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 1390	rs377115 9	0.03472	A	155	0.1376	10300495 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1WWW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p значение	A1	n miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 1762	rs119039 46	0.03472	A	155	0.1376	10300533 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 2536	rs670600 2	0.03472	A	155	0.1376	10300610 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 2880	rs674901 4	0.03472	G	155	0.1376	10300644 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 5146	rs127121 46	0.03472	G	155	0.1376	10300871 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 5969	rs485100 4	0.03472	G	155	0.1376	10300953 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 6094	rs673213 8	0.03472	G	155	0.1376	10300966 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 7344	rs142009 6	0.03472	G	155	0.1376	10301091 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10237 7669	rs228703 3	0.03472	A	155	0.1376	10301123 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10238 2119	rs142009 4	0.03472	G	155	0.1376	10301568 7	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10238 4484	rs373212 4	0.03472	G	155	0.1376	10301805 2	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10238 5432	rs485157 1	0.03472	G	155	0.1376	10301900 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10238 6217	rs103512 9	0.03472	A	155	0.1376	10301978 5	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1XXX

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10239 0110	rs671003 4	0.03472	G	155	0.1376	10302367 8	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10239 1092	rs758914 2	0.03472	A	155	0.1376	10302466 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10239 4083	rs102009 52	0.03472	A	155	0.1376	10302765 1	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	Панет-D5 фенотип	imm_2_10239 8001	rs159245 9	0.03472	A	155	0.1376	10303156 9	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10238 0394	rs373212 6	0.03478	C	2161	0.8257	10301396 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 3518	rs116854 80	0.035	G	2252	1.145	10292708 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 6579	rs155862 2	0.035	G	2252	1.145	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 6812	rs101892 02	0.035	A	2252	1.145	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.035	G	2252	1.145	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10238 0734	rs113535 4	0.03505	C	2161	0.8261	10301430 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1УУУ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGE_NE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102302563	rs11690443	0.03505	T	2252	1.145	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102345460	rs2287037	0.03514	A	2162	1.18	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102337913	rs4851565	0.035410807	A	84124	0.023248715	102971481	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102382350	rs17027087	0.03548	A	2162	0.8263	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102384509	rs3732123	0.03548	G	2162	0.8263	103018077	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	Пиодермия G	imm_2_102298234	rs12996505	0.03567	A	1421	1.648	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102298679	rs10183388	0.03567	G	1421	1.648	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102318404	rs1362349	0.03579	C	2321	0.8726	102951972	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102368082	rs17651485	0.03585	A	1050	0.7487	103001650	интронное	TMEM182	0.214216334	0.038091085	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102390763	rs55883125	0.03609	A	2161	0.8268	103024331	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102298234	rs12996505	0.03632	A	1051	1.208	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102298679	rs10183388	0.03632	G	1051	1.208	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ZZZ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Х2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_beta	eqtl_p	приоритет
CD	ОМРС CD по сравнению с ОМРС контролем	imm_2_102386038	rs115528884	0.03652	A	2281	2.436	103019606	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296297	rs13005049	0.03656	A	7967	0.8797	102929865	интронное	MAP4K4, TMEM182	0.0894771426920761, 0.060198972207029	0.0182080516619405, 0.0188719286905061	0,0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102345460	rs2287037	0.03663	A	2321	0.8777	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102334276	rs11123923	0.03672	A	2162	1.178	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102297754	rs75452014	0.036915453	A	94051	0.104882034	102931322	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102297380	rs12712135	0.03714	A	1051	1.208	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102297089	rs10191914	0.0372	A	2252	1.143	102930657	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102339231	rs4851566	0.037206162	C	92717	0.022117383	102972799	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102334276	rs11123923	0.03727	A	2321	0.8782	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102358511	rs2270298	0.03728	G	2162	0.8278	102992079	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102361316	rs17027037	0.03728	G	2162	0.8278	102994884	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1АААА

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snr_располо- жение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 3237	rs116837 00	0.03728	A	2162	0.8278	10299680 5	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 3304	rs382120 3	0.03728	A	2162	0.8278	10299687 2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10236 5744	rs562584 75	0.03728	G	2162	0.8278	10299931 2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10237 2819	rs485157 0	0.03728	G	2162	0.8278	10300638 7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10237 3999	rs170270 60	0.03728	G	2162	0.8278	10300756 7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10237 7020	rs228703 4	0.03728	A	2162	0.8278	10301058 8	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2_толстой кишки	imm_2_10238 2350	rs170270 87	0.0373	A	2162	1.205	10301591 8	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2_толстой кишки	imm_2_10238 4509	rs373212 3	0.0373	G	2162	1.205	10301807 7	межгенное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10235 2153	rs114655 94	0.03731	C	2252	0.3417	10298572 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 3413	rs116854 24	0.03737	G	2252	1.143	10292698 1	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 5444	rs673317 4	0.03737	A	2252	1.143	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1BВВВ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	прио- ритет
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.03737	A	2252	1.143	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 5903	NA	0.03747	G	2252	1.287	10297947 1	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.072683 27965234 32, 0.306742 01255030 8, 0.161597 69485878 6	0.009288 01154136 09, 0.023505 27678191 85, 0.028541 82938325 35	0, 0,0
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 3518	rs116854 80	0.03761	A	297	-0.8545	10292708 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 6579	rs155862 2	0.03761	A	297	-0.8545	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 6812	rs101892 02	0.03761	G	297	-0.8545	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 7089	rs101919 14	0.03761	G	297	-0.8545	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 7827	rs155862 0	0.03761	G	297	-0.8545	10293139 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 7982	rs155861 9	0.03761	A	297	-0.8545	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.03761	A	297	-0.8545	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 1669	rs111239 18	0.03761	G	297	-0.8545	10293523 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1CCCC

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 2563	rs116904 43	0.03761	A	297	-0.8545	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 3914	rs414213 2	0.03761	A	297	-0.8545	10293748 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10230 5866	rs142008 8	0.03761	G	297	-0.8545	10293943 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 5251	rs142010 2	0.03761	A	297	-0.8545	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 5371	rs124663 80	0.03761	G	297	-0.8545	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 7494	rs127121 40	0.03761	A	297	-0.8545	10295106 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 7899	rs199746 6	0.03761	C	297	-0.8545	10295146 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 1293	rs559272 92	0.03783	A	2162	0.8289	10296486 1	интронное	IL1RL1	0.069982 32	0.030542 666	IL1RL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10233 2303	rs124695 06	0.03793	A	2162	1.204	10296587 1	интронное	IL1RL1	0.065931 376	0.047728 888	IL1RL1
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 7505	rs199746 7	0.03793	G	296	-0.8545	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10235 2412	rs377117 0	0.03802	A	6001	1.184	10298598 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10238 0394	rs373212 6	0.03806	C	2161	1.204	10301396 2	UTR3	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1DDDD

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102351856	rs2058622	0.03818	A	6002	1.184	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102373483	rs17027056	0.03821	A	3008	1.546	103007051	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102375401	rs66919607	0.03831	C	2161	0.8287	103008969	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
CD	Время до второго хирургического вмешательства	imm_2_102347450	rs10515921	0.0383349	C	181	1.42917	102981018	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0,0
CD	Время до второго хирургического вмешательства	imm_2_102349061	rs11465584	0.0383349	A	181	1.42917	102982629	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0,0
CD	Время до второго хирургического вмешательства	imm_2_102353525	rs11465596	0.0383349	A	181	1.42917	102987093	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0,0

ФИГ. 1ЕЕЕЕ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10233 2499	rs192162 2	0.0384	A	6002	0.8636	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10231 8792	rs170269 74	0.03842	A	576	1.511	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 2115	rs873022	0.03842	A	576	1.511	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.03842	A	576	1.511	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.03842	G	576	1.511	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_10231 8792	rs170269 74	0.03863	A	2170	0.8354	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 8082	rs176514 85	0.03873	A	6062	0.7965	10300165 0	интронное	TMEM18 2	0.214216 334	0.038091 085	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 7380	rs127121 35	0.03874	A	2252	1.142	10293094 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10233 2499	rs192162 2	0.0388444	A	243	-2.06583	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 8234	rs129965 05	0.03901	G	297	-0.8349	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10229 8679	rs101833 88	0.03901	A	297	-0.8349	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1FFFF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Увеит	imm_2_102336345	rs11688559	0.03912	A	1426	0.4877	102969913	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102336537	rs11695627	0.03912	G	1426	0.4877	102970105	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102337738	rs9808453	0.03912	A	1426	0.4877	102971306	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102333668	rs13424006	0.03912	G	1426	0.4877	102967236	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102333845	rs6751967	0.03912	G	1426	0.4877	102967413	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102333863	rs6704565	0.03912	A	1426	0.4877	102967431	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102334290	rs6752482	0.03912	G	1426	0.4877	102967858	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102334360	rs4988955	0.03912	G	1426	0.4877	102967928	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	Увеит	imm_2_102339231	rs4851566	0.03917	C	1426	0.4884	102972799	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102384560	rs12991737	0.0392	T	2162	0.8167	103018128	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102391706	rs10181785	0.0392	A	2162	0.8167	103025274	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102392170	rs11687768	0.0392	G	2162	0.8167	103025738	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102394498	rs7586983	0.0392	A	2162	0.8167	103028066	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	ВЗ	imm_2_102384560	rs12991737	0.03935	T	2170	1.191	103018128	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	ВЗ	imm_2_102391706	rs10181785	0.03935	A	2170	1.191	103025274	межгенное	IL18R1	-0.04036643	0.035376172	IL18R1

ФИГ. 1GGGG

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	B3	imm_2_10239 2170	rs116877 68	0.03935	G	2170	1.191	10302573 8	межгенное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	B3	imm_2_10239 4498	rs758698 3	0.03935	A	2170	1.191	10302806 6	межгенное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	L2_толстой кишки	imm_2_10236 3483	rs728236 77	0.03943	A	2162	0.7998	10299705 1	интронное	IL18R1	0.046361 422	0.019212 446	IL18R1
CD	Пиодермия G	imm_2_10230 3413	rs974389	0.03967	G	1421	1.632	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10230 6844	rs670684 4	0.03967	A	1421	1.632	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 4398	rs129877 82	0.03977	A	7966	0.8822	10293796 6	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
CD	L2_толстой кишки	imm_2_10233 7597	rs563865 07	0.03978	A	2162	1.201	10297116 5	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1
CD	PDM	imm_2_10236 3606	rs377116 2	0.03979	A	2093	1.176	10299717 4	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
CD	Увеит	imm_2_10235 2654	rs377116 6	0.03997	A	1426	0.4895	10298622 2	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_10233 2303	rs124695 06	0.04008	A	2162	0.8304	10296587 1	интронное	IL1RL1	- 0.065931 376	0.047728 888	IL1RL1
CD	Высокий Панет (>20%) по сравнению с низким (<20%) аномальным фенотипом Панет	imm_2_10231 3976	rs771271 14	0.04018	A	297	2.308	10294754 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006 31456082 4, 0.052797 13115951 81,- 0.135420	0.006657 33914116 06, 0.010799 75270327 78, 0.023225	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0

ФИГ. 1НННН

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
											476256853, 0.203509 015976762, 0.097682 6846274083	602558467, 0.037112 3447603354, 0.043278 9267626328	
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102324148	rs1420101	0.04024	A	2162	1.176	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102298234	rs12996505	0.04029	A	2252	1.141	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102298679	rs10183388	0.04029	G	2252	1.141	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102390763	rs55883125	0.04034	A	2161	1.201	103024331	межгенное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102345460	rs2287037	0.04039	A	5999	0.8575	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Увеит	imm_2_102341482	rs10173193	0.04056	A	1426	0.4907	102975050	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	Увеит	imm_2_102344891	rs3755276	0.04056	A	1426	0.4907	102978459	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	Увеит	imm_2_102346056	rs9308857	0.04056	A	1426	0.4907	102979624	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	Увеит	imm_2_102352807	rs1974675	0.04056	A	1426	0.4907	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102331764	rs17027006	0.04075	C	2162	0.8309	102965332	интронное	IL1RL1	- 0.066330072	0.040946538	IL1RL1

ФИГ. 1III

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	p_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102370393	rs3771161	0.04082	A	2162	0.8181	103003961	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102376326	rs3771158	0.04082	G	2162	0.8181	103009894	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102380182	rs3732127	0.04082	C	2162	0.8181	103013750	UTR3	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	Артралгия	imm_2_102377761	rs56151044	0.04089	A	1624	1.32	103011329	интронное	TMEM182	- 0.214216 334	0.038091 085	0
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102319499	rs12712141	0.04095	A	2252	1.14	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1_подвздошной кишки	imm_2_102337597	rs56386507	0.04118	A	2162	0.8314	102971165	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1
CD	Пиодермия G	imm_2_102293413	rs11685424	0.0414	G	1421	1.626	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102295444	rs6733174	0.0414	A	1421	1.626	102929012	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102297313	rs10189711	0.0414	A	1421	1.626	102930881	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102382648	rs55664618	0.04151	A	1421	0.5953	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.055883 857	0.041785 706	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317614	rs11891827	0.04189	G	7966	0.8937	102951182	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0

ФИГ. 1JJJ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_ Ch2	snr_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Сbir CD по сравнению с Сbir контролем	imm_2_102320622	rs59247511	0.04218	G	2321	0.8766	102954190	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102334290	rs6752482	0.042300165	G	94074	0.021400723	102967858	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102357080	rs17027029	0.04246	G	2162	0.8206	102990648	интронное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102334276	rs11123923	0.04249	A	6002	0.8589	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	i2 CD по сравнению с i2 контролем	imm_2_102321488	rs13408569	0.04257	C	1792	0.8152	102955056	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102364316	rs3213733	0.0426	A	2162	0.8195	102997884	интронное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102340561	rs12999364	0.0426	A	6002	0.859	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102341768	rs12987977	0.0426	C	6002	0.859	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102329659	rs17696274	0.042978792	G	93836	0.060548072	102963227	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	rs1420103	rs1420103	0.04302	A	2252	9.963	102948632	интронное интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Артралгия	imm_2_102368082	rs17651485	0.04307	A	1623	1.318	103001650	интронное	TMEM182	- 0.214216334	0.038091085	0
CD	B3	imm_2_102322115	rs873022	0.04333	A	2170	0.8394	102955683	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102322292	rs3771177	0.04333	A	2170	0.8394	102955860	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1КККК

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
CD	B3	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.04333	G	2170	0.8394	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10237 5401	rs669196 07	0.0435	C	2161	1.198	10300896 9	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	B3	imm_2_10236 4316	rs321373 3	0.04356	A	2170	1.187	10299788 4	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10236 1452	rs208028 9	0.04366	A	2161	1.198	10299502 0	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	rs12998521	rs129985 21	0.04375	A	6001	0.8596	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 0561	rs129993 64	0.04403	A	2252	0.8749	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 1768	rs129879 77	0.04403	C	2252	0.8749	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 9499	rs127121 41	0.04411	G	6002	0.8656	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 7220	rs104394 10	0.0442	A	1051	0.8392	10299078 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10235 7801	rs675893 6	0.0442	A	1051	0.8392	10299136 9	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b	imm_2_10236 2777	rs102081 96	0.0442	A	1051	0.8392	10299634 5	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1LLL

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
	по сравнению с контролем без IBD												
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102364152	rs7556917	0.0442	A	1051	0.8392	102997720	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102364711	rs3213732	0.0442	G	1051	0.8392	102998279	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102365406	rs10204757	0.0442	C	1051	0.8392	102998974	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102366384	rs6760621	0.0442	G	1051	0.8392	102999952	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_102367300	rs11465641	0.0442	C	1051	0.8392	103000868	интронное	IL1RL1	-0.059172591	0.01708069	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102333845	rs6751967	0.044273001	G	94098	0.021096118	102967413	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_102344162	rs10204837	0.044347494	A	84062	0.022417807	102977730	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102358511	rs2270298	0.0446	G	2162	1.197	102992079	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102361316	rs17027037	0.0446	G	2162	1.197	102994884	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102363237	rs11683700	0.0446	A	2162	1.197	102996805	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1ММММ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102363304	rs3821203	0.0446	A	2162	1.197	102996872	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102365744	rs56258475	0.0446	G	2162	1.197	102999312	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102372819	rs4851570	0.0446	G	2162	1.197	103006387	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102373999	rs17027060	0.0446	G	2162	1.197	103007567	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_102377020	rs2287034	0.0446	A	2162	1.197	103010588	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102381128	rs1568681	0.04462	G	6002	1.177	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102324148	rs1420101	0.04465	A	6001	0.8599	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Время до второго хирургического	imm_2_102369697	rs2241116	0.0447271	A	181	0.740343	103003265	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102338096	rs9807962	0.04483	G	2252	1.141	102971664	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_102302563	rs11690443	0.04487	A	1420	0.6205	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102375142	rs12712145	0.04493	A	6000	1.177	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102374055	rs3860444	0.04539	A	6002	1.176	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1NNNN

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 2476	rs111239 26	0.04559	C	6002	1.176	10301604 4	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10233 4276	rs111239 23	0.04561	A	2906	0.7488	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 7982	rs155861 9	0.04562	A	1421	0.6218	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10231 5251	rs142010 2	0.04562	A	1421	0.6218	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 7827	rs155862 0	0.04564	G	1420	0.6217	10293139 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 7909	rs763626 90	0.04571	G	7967	0.8954	10295147 7	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
CD	B3	imm_2_10237 0393	rs377116 1	0.04578	A	2170	1.185	10300396 1	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	B3	imm_2_10237 6326	rs377115 8	0.04578	G	2170	1.185	10300989 4	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	B3	imm_2_10238 0182	rs373212 7	0.04578	C	2170	1.185	10301375 0	UTR3	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10234 4162	rs102048 37	0.04583	A	2252	1.164	10297773 0	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 3518	rs116854 80	0.04587	A	1421	0.622	10292708 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 6579	rs155862 2	0.04587	A	1421	0.622	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 6812	rs101892 02	0.04587	G	1421	0.622	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 10000

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 7089	rs101919 14	0.04587	G	1421	0.622	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.04587	A	1421	0.622	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10230 1669	rs111239 18	0.04587	G	1421	0.622	10293523 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10230 3914	rs414213 2	0.04587	A	1421	0.622	10293748 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10230 5866	rs142008 8	0.04587	G	1421	0.622	10293943 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10231 5371	rs124663 80	0.04587	G	1421	0.622	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10238 6351	rs103512 7	0.04595	A	5999	1.175	10301991 9	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10231 7494	rs127121 40	0.04596	A	1421	0.6221	10295106 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10231 8230	rs136235 0	0.04603	C	2321	0.8783	10295179 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 5460	rs228703 7	0.04625	A	2252	0.8761	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10231 7505	rs199746 7	0.04646	G	1421	0.6226	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Пиодермия G	imm_2_10231 7899	rs199746 6	0.04646	C	1421	0.6226	10295146 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 7505	rs199746 7	0.04648	G	5997	0.8668	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D4 фенотип	imm_2_10231 9499	rs127121 41	0.0468	G	297	-0.809	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. IРРРР

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snr_распо- ложение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	прио- ритет
CD	PDM	imm_2_10237 9106	rs170270 71	0.0471	A	2093	1.171	10301267 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10234 3969	rs671088 5	0.0471	G	2252	0.85	10297753 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10237 9864	rs377115 7	0.0473460 52	A	94072	0.062386 56	10301343 2	UTR3	NA	NA	NA	NA
CD	IGG Asca CD по сравнению с IGA Asca контролем	rs12998521	rs129985 21	0.04742	A	2252	0.8766	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 6655	rs114655 72	0.04745	A	7967	0.891	10298022 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без	imm_2_10234 0561	rs129993 64	0.04747	A	2906	0.7506	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без	imm_2_10234 1768	rs129879 77	0.04747	C	2906	0.7506	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без	imm_2_10234 5460	rs228703 7	0.04747	A	2906	0.7506	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1QQQQ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10233 1293	rs559272 92	0.04771	A	2162	1.193	10296486 1	интронное	IL1RL1	- 0.069982 32	0.030542 666	IL1RL1
CD	L1 B1 по сравнению с контролем без IBD	rs12998521	rs129985 21	0.04782	A	2904	0.7509	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_10237 7761	rs561510 44	0.04792	A	2252	0.8318	10301132 9	интронное	TMEM18 2	- 0.214216 334	0.038091 085	0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 7899	rs199746 6	0.04806	C	6002	0.8677	10295146 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10233 6345	rs116885 59	0.0481680 38	A	94036	0.020832 828	10296991 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 9246	rs791443 24	0.04822	A	7967	0.8967	10293281 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193	IL1RL1 ,0
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10239 9579	rs180778 2	0.04823	G	6002	1.174	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10233 1764	rs170270 06	0.0484	C	2162	1.193	10296533 2	интронное	IL1RL1	- 0.066330 072	0.040946 538	IL1RL1
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10239 1245	rs485100 7	0.0484	A	6001	1.173	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	Статус курения	imm_2_10233 2499	rs192162 2	0.04853	A	603	1.405	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
CD	L2 толстой кишки	imm_2_10237 9106	rs170270 71	0.04859	A	2162	1.193	10301267 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. IRRRR

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10231 7494	rs127121 40	0.04873	A	6002	0.8683	10295106 2	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10235 6166	rs204174 0	0.04889	A	2321	1.138	10298973 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10235 9107	rs227029 7	0.04889	A	2321	1.138	10299267 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10235 9593	rs675371 7	0.04889	A	2321	1.138	10299316 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10236 0488	rs101905 55	0.04889	A	2321	1.138	10299405 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10236 1146	rs675002 0	0.04889	G	2321	1.138	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10236 8827	rs375527 4	0.04889	A	2321	1.138	10300239 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Cbir CD по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10236 9475	rs224111 7	0.04889	A	2321	1.138	10300304 3	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238 6571	rs211066 2	0.04898	A	1051	0.8426	10302013 9	межгенное	IL1RL1	- 0.060162 739	0.014743 734	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 1390	rs377115 9	0.04898	G	1051	0.8426	10300495 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 1762	rs119039 46	0.04898	G	1051	0.8426	10300533 0	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. ISSSS

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 2880	rs674901 4	0.04898	A	1051	0.8426	10300644 8	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 5146	rs127121 46	0.04898	A	1051	0.8426	10300871 4	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 5969	rs485100 4	0.04898	A	1051	0.8426	10300953 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 6094	rs673213 8	0.04898	A	1051	0.8426	10300966 2	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10237 7669	rs228703 3	0.04898	G	1051	0.8426	10301123 7	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238 2119	rs142009 4	0.04898	A	1051	0.8426	10301568 7	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238 4484	rs373212 4	0.04898	A	1051	0.8426	10301805 2	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10238 5432	rs485157 1	0.04898	A	1051	0.8426	10301900 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b vs non-IBD Контролем	imm_2_10238 6217	rs103512 9	0.04898	G	1051	0.8426	10301978 5	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0

ФИГ. 1TTTT

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10239 1092	rs758914 2	0.04898	G	1051	0.8426	10302466 0	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10239 4083	rs102009 52	0.04898	C	1051	0.8426	10302765 1	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10239 8001	rs159245 9	0.04898	G	1051	0.8426	10303156 9	межгенное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 3483	rs170270 56	0.0493	A	7967	0.8423	10300705 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L3 B2a+B2b по сравнению с контролем без IBD	imm_2_10236 0765	rs204173 9	0.04934	A	1051	0.8428	10299433 3	интронное	IL1RL1	- 0.059172 591	0.017080 69	0
CD	CD по сравнению с контролем	imm_2_10231 7899	rs199746 6	0.0497181 32	G	94091	0.020015 126	10295146 7	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10235 9107	rs227029 7	0.04974	A	6002	1.172	10299267 5	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10235 9593	rs675371 7	0.04974	A	6002	1.172	10299316 1	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 0488	rs101905 55	0.04974	A	6002	1.172	10299405 6	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_10236 1146	rs675002 0	0.04974	G	6002	1.172	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1UUUU

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	imm_2_102368827	rs3755274	0.04974	A	6002	1.172	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	L1 B2a+B2b по сравнению с B1	innn_2_102369475	rs2241117	0.04974	A	6002	1.172	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D1 фенотип	imm_2_102343118	rs76022452	0.04983	A	297	1.97	102976686	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D1 фенотип	imm_2_102392402	rs115715837	0.04983	A	297	1.97	103025970	межгенное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D1 фенотип	innn_2_102297959	rs114275869	0.04983	G	297	1.97	102931527	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D1 фенотип	imm_2_102301640	rs78535598	0.04983	A	297	1.97	102935208	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	Панет-D1 фенотип	imm_2_102320927	rs78841971	0.04983	G	297	1.97	102954495	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	B3	imm_2_102337597	rs56386507	0.04984	A	2170	0.8435	102971165	интронное	IL1RL1	0.067510094	0.037554638	IL1RL1
CD	Asca CD по сравнению с Asca контролем	imm_2_102341196	rs10170583	0.04984	A	2252	1.137	102974764	интронное	NA	NA	NA	NA
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382648	rs55664618	0.05256	A	7967	0.9294	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.055883857	0.041785706	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102328361	rs1946131	0.05452	A	7966	0.8939	102961929	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, _____	0.0202861227094196, 0.0335291660561106,	0, 0, 0, 0

ФИГ. 1VVVV

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
											0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2694	rs130227 99	0.06155	G	7967	0.8922	10295626 2	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 5512	rs130167 71	0.06155	A	7967	0.8922	10295908 0	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 3645	rs114655 97	0.06547	G	7967	0.9001	10298721 3	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11, TMEM18 2, RPL31	0.183805 83508376 3, 0.072846 56664620 62, 0.137933 54023836 9, 0.044269 31647866 52, 0.063773 12169075 73	0.025156 57045410 81, 0.026697 12994903 49, 0.038090 48430715 86, 0.046927 56736444 61, 0.049859 99527230 28	0, 0, 0, 0,0

ФИГ. 1 WWW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102347450	rs10515921	0.06602	C	7967	0.905	102981018	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303976	rs10189154	0.06705	A	7966	1.098	102937544	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102301406	rs10179458	0.06787	A	7967	1.098	102934974	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102298044	rs72823635	0.06946	G	7967	1.097	102931612	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102298944	rs950881	0.07084	A	7964	1.097	102932512	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102349061	rs11465584	0.07403	A	7967	0.9075	102982629	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0, 0

ФИГ. 1XXXX

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний_Ch2	snp_располо-жение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102348465	rs72823669	0.08181	A	7967	1.093	102982033	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	IL18R1
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102320049	rs3771180	0.08233	A	7967	1.093	102953617	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102330381	rs13028993	0.09159	G	7966	0.9066	102963949	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0, 0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102340760	rs56179005	0.0948	A	7967	1.089	102974328	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	IL18R1
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102353793	rs7579737	0.0949	G	7967	0.9359	102987361	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.0625934262778242, 0.0337453937432971	0.0204389804110964, 0.0373191165184261	0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102327798	rs13014044	0.09642	G	7967	0.908	102961366	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0, 0

ФИГ. 1УУУУ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 9171	rs129891 97	0.09642	A	7967	0.908	10296273 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 0060	rs129960 97	0.09642	A	7967	0.908	10296362 8	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
CD	CD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.09642	C	7967	0.908	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 5468	rs130013 25	3.67E-30	A	128356	- 0.098880 788	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 4148	rs142010 1	4.12E-30	A	128415	- 0.098806 47	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 5593	rs124792 10	7.96E-30	A	128424	- 0.098296 035	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ZZZZ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z	В	пара основ- ваний Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1768	rs129879 77	3.00E-29	C	128443	- 0.096278 493	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8258	rs130205 53	3.31E-29	G	128429	- 0.097206 781	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8994	rs950880	3.47E-29	A	128433	- 0.097170 905	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 0561	rs129993 64	3.64E-29	A	128422	- 0.096133 294	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 5460	rs228703 7	4.75E-29	A	123133	- 0.098525 881	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	rs12998521	rs129985 21	6.84E-28	A	126705	- 0.094620 715	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 7254	rs130190 81	1.19E-27	C	124874	- 0.096173 343	10295082 2	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 3964	rs373212 9	4.23E-27	G	128430	- 0.101647 477	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 2292	rs377117 7	4.33E-27	A	128438	- 0.101628 97	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 2115	rs873022	4.42E-27	A	128438	- 0.101610 659	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 8792	rs170269 74	8.74E-27	A	128409	- 0.100686 347	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 5251	rs142010 2	2.10E-26	G	128385	- 0.088328 518	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ААААА

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR Z B	пара осно- ваний_Ch2	snp_располо- жение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1174	rs130174 55	2.69E-26	A	125514	0.092932 136	10296474 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 9499	rs127121 41	2.77E-26	A	128443	0.088078 914	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 5866	rs142008 8	4.16E-26	A	128434	0.087762 381	10293943 4	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7982	rs155861 9	4.44E-26	C	128433	0.087709 429	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 5371	rs124663 80	4.96E-26	A	128438	0.087625 645	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 7505	rs199746 7	5.39E-26	A	128423	0.087562 386	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 2563	rs116904 43	8.81E-26	T	128429	0.087174 567	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 3914	rs414213 2	1.05E-25	G	128437	0.087043 518	10293748 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 4276	rs111239 23	1.13E-25	A	128409	0.090002 416	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7380	rs127121 35	1.20E-25	A	128436	0.086938 94	10293094 8	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 8230	rs136235 0	1.24E-25	G	127309	0.087621 728	10295179 8	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 3413	rs974389	1.70E-25	G	128439	0.086660 895	10293698 1	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8234	rs129965 05	2.09E-25	A	128438	0.086817 134	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 3518	rs116854 80	2.48E-25	G	128411	0.086358 4	10292708 6	против хода транскрипци	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 3413	rs116854 24	2.54E-25	G	128439	0.086339 944	10292698 1	против хода транскрипци	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 6844	rs670684 4	2.55E-25	A	128412	0.086377 784	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8679	rs101833 88	2.74E-25	G	128439	0.086284 126	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ВВВВВ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z	В	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8358	rs130207 93	2.78E-25	G	128421	0.086267 249	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7313	rs101897 11	2.99E-25	A	128434	0.086245 847	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 6579	rs155862 2	4.36E-25	G	128397	0.085945 027	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 5444	rs673317 4	4.58E-25	A	128441	0.086187 567	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 6812	rs101892 02	6.13E-25	A	128443	0.085638 919	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7089	rs101919 14	6.13E-25	A	128440	0.085638 919	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 0622	rs592475 11	7.00E-25	A	122976	0.087564 876	10295419 0	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 1669	rs111239 18	7.91E-25	A	127911	0.085663 138	10293523 7	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 0711	rs142009 8	1.03E-24	G	120004	0.090623 35	10298427 9	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1764	rs170270 06	1.30E-24	C	128437	0.096676 98	10296533 2	интронное	IL1RL1	0.066330 072	0.040946 538	IL1RL1	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 3969	rs671088 5	1.30E-24	G	121235	0.090244 57	10297753 7	интронное	NA	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 2499	rs192162 2	1.66E-24	G	128426	0.085291 013	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 2303	rs124695 06	3.08E-24	A	128441	0.095882 552	10296587 1	интронное	IL1RL1	0.065931 376	0.047728 888	IL1RL1	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10236 1452	rs208028 9	4.24E-24	A	128393	0.095580 947	10299502 0	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10237 2819	rs485157 0	4.82E-24	G	128424	0.095462 395	10300638 7	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0	0

ФИГ. 1ССССС

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 2382	rs377117 1	4.91E-24	G	127351	0.096005 088	10298595 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 2244	rs377117 2	5.03E-24	A	128434	0.095391 676	10298581 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10238 2350	rs170270 87	6.61E-24	A	128442	0.095171 195	10301591 8	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 2586	rs216020 2	7.05E-24	A	127368	0.095669 087	10298615 4	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10239 1170	rs485100 6	7.18E-24	A	127366	0.095682 243	10302473 8	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1293	rs559272 92	7.63E-24	A	128397	0.095003 584	10296486 1	интронное	IL1RL1	0.069982 32	0.030542 666	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7827	rs155862 0	7.75E-24	A	124132	0.084775 307	10293139 5	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10237 7020	rs228703 4	7.94E-24	A	128430	0.094999 873	10301058 8	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10236 3304	rs382120 3	8.17E-24	A	128369	0.094972 916	10299687 2	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10237 3999	rs170270 60	8.34E-24	G	128438	0.094953 622	10300756 7	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10236 5744	rs562584 75	8.42E-24	G	128385	0.094944 895	10299931 2	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10236 1316	rs170270 37	8.51E-24	G	128418	0.094935 542	10299488 4	интронное	IL1RL1	0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1DDDDD

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_ Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102358511	rs2270298	1.04E-23	G	128440	0.094745625	102992079	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102384509	rs3732123	1.12E-23	G	128437	0.094677857	103018077	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102379106	rs17027071	1.57E-23	A	128442	0.094325862	103012674	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102363237	rs11683700	1.70E-23	A	128441	0.094292346	102996805	интронное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102364165	rs11465633	4.50E-23	A	127248	0.093989209	102997733	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102318404	rs1362349	7.15E-23	G	121312	0.084155425	102951972	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102299984	rs1968171	1.11E-22	NA	NA	0.084401483	102933552	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102380394	rs3732126	1.41E-22	C	124130	0.093747072	103013962	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102380734	rs1135354	1.57E-22	C	128411	0.092014287	103014302	UTR3	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102390763	rs55883125	1.97E-21	A	124115	0.090889909	103024331	межгенное	IL1RL1	0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102336239	rs67723747	4.51E-21	NA	NA	0.092135645	102969807	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с	imm_2_102360488	rs10190555	1.68E-20	A	127048	0.090406892	102994056	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102367834	rs1035130	5.72E-20	A	121324	0.088430571	103001402	экзонное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ЕЕЕЕЕ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102386351	rs1035127	6.61E-20	A	128385	0.088476633	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102375142	rs12712145	1.78E-19	A	128424	0.087436993	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102369475	rs2241117	3.85E-19	A	128442	0.086578323	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102368827	rs3755274	4.37E-19	A	128437	0.086442672	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102381128	rs1568681	4.73E-19	G	128410	0.086395644	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102359107	rs2270297	4.75E-19	A	128426	0.086352238	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102374055	rs3860444	5.24E-19	A	128415	0.086253947	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102351856	rs2058622	5.25E-19	A	128439	0.086277322	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102361146	rs6750020	5.87E-19	G	128434	0.086125054	102994714	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102391245	rs4851007	6.34E-19	A	128428	0.086074298	103024813	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102359593	rs6753717	7.11E-19	A	128424	0.085949895	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102399579	rs1807782	9.01E-19	G	128384	0.085603395	103033147	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102391635	rs4851575	1.70E-18	G	127285	0.085681257	103025203	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102351116	rs1558627	2.40E-18	G	126175	0.085574863	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102382648	rs55664618	2.61E-18	A	128443	0.072955858	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	0.055883857	0.041785706	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102338297	rs13015714	2.98E-18	C	128429	0.084386105	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102356166	rs2041740	8.03E-17	A	124067	0.081799982	102989734	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1FFFFF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102315064	rs1420103	3.30E-15	A	128436	0.075416507	102948632	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102294158	rs6543116	1.18E-14	A	128409	0.073868574	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102377984	rs4851005	8.43E-12	A	128361	0.0599636	103011552	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102332499	rs1921622	8.43E-09	G	9366	1.203	102966067	интронное	MAP4K4	0.049614781	0.016696387	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102324148	rs1420101	7.37E-07	A	9365	0.846	102957716	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102340561	rs12999364	9.29E-07	A	9366	0.848	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102341768	rs12987977	9.36E-07	C	9366	0.8481	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102305468	rs13001325	9.53E-07	A	9366	0.8475	102939036	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315593	rs12479210	9.95E-07	A	9366	0.8477	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102345460	rs2287037	1.12E-06	A	9364	0.849	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102334276	rs11123923	1.13E-06	A	9366	0.8491	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102298258	rs13020553	1.15E-06	G	9365	0.8486	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1GGGGG

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Х2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8994	rs950880	1.19E-06	A	9366	0.8487	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	rs12998521	rs129985 21	1.19E-06	A	9364	0.8494	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 6078	rs621526 61	1.69E-05	G	128435	0.059277 456	10295964 6	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497 33812603 4, 0.122966 17855485 1	0.040373 08383166 27, 0.045654 18745379 71	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 4821	rs142008 9	1.71E-05	G	128433	0.059176 026	10293838 9	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497 33812603 4, 0.122966 17855485 1	0.040373 08383166 27, 0.045654 18745379 71	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1585	rs176963 76	2.17E-05	A	128437	0.058757 136	10296515 3	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 0654	rs121058 08	2.26E-05	T	128437	0.058763 565	10297422 2	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0

ФИГ. 1ННННН

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102351116	rs1558627	3.23E-05	G	9355	1.169	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352412	rs3771170	3.41E-05	A	9365	1.168	102985980	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102379334	rs1420095	3.44E-05	G	128411	0.062511542	103012902	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569,-, 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0,0, 0,0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102351856	rs2058622	3.49E-05	A	9366	1.168	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102369466	rs56030066	3.90E-05	C	128443	0.062309423	103003034	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569,-, 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0,0, 0,0,0

ФИГ. 1III

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_бета	eql_p	приоритет
											0.263402 64500044 6	0.033428 43922870 19	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 8297	rs130157 14	4.67E-05	C	9363	1.165	10297186 5	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 5102	rs782486 80	5.94E-05	G	128435	0.055949 959	10296867 0	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0, 0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10238 2476	rs111239 26	6.24E-05	C	9366	1.161	10301604 4	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 9107	rs227029 7	6.63E-05	A	9366	1.16	10299267 5	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 9593	rs675371 7	6.63E-05	A	9366	1.16	10299316 1	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 0488	rs101905 55	6.63E-05	A	9366	1.16	10299405 6	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 1146	rs675002 0	6.63E-05	G	9366	1.16	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 8827	rs375527 4	6.63E-05	A	9366	1.16	10300239 5	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 9475	rs224111 7	6.63E-05	A	9366	1.16	10300304 3	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ.1JJJ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 8792	rs170269 74	6.77E-05	A	9366	0.8605	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 5142	rs127121 45	6.84E-05	A	9364	1.16	10300871 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 4055	rs386044 4	6.93E-05	A	9366	1.16	10300762 3	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10238 1128	rs156868 1	7.03E-05	G	9366	1.16	10301469 6	UTR3	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 8773	rs621526 62	7.88E-05	A	127038	0.055099 604	10296234 1	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10239 1245	rs485100 7	7.91E-05	A	9364	1.158	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10239 9579	rs180778 2	8.18E-05	G	9366	1.158	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2292	rs377117 7	8.37E-05	A	9364	0.8621	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2115	rs873022	8.44E-05	A	9366	0.8622	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 3964	rs373212 9	8.44E-05	G	9366	0.8622	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ.1КККК

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний_Ch2	snr_располо-жение	cis_eGE NE	eqtl_beta	eqtl_p	прио-ритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102386351	rs1035127	8.49E-05	A	9361	1.158	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102399158	rs62152714	9.22E-05	G	128441	0.057473901	103032726	межгенное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,- 0.231864788573836, 0.170724364161569,- 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0, IL18RAP, 0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102373483	rs17027056	0.000163351	A	128436	0.067809845	103007051	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102294158	rs6543116	0.0002331	A	9366	1.145	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315064	rs1420103	0.0002518	A	9366	1.145	102948632	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363606	rs3771162	0.0002548	A	9364	0.8713	102997174	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382350	rs17027087	0.000262	A	9366	0.8711	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102337597	rs56386507	0.0002949	A	9366	0.8721	102971165	интронное	IL1RL1	- 0.06751094	0.037554638	IL1RL1

ФИГ. 1LLLLL

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361452	rs2080289	0.0002976	A	9364	0.8722	102995020	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352244	rs3771172	0.0003058	A	9366	0.8724	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102358511	rs2270298	0.0003167	G	9366	0.8727	102992079	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363304	rs3821203	0.0003167	A	9366	0.8727	102996872	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102365744	rs56258475	0.0003167	G	9366	0.8727	102999312	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102372819	rs4851570	0.0003167	G	9366	0.8727	103006387	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102373999	rs17027060	0.0003167	G	9366	0.8727	103007567	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102384509	rs3732123	0.0003169	G	9366	0.8727	103018077	межгенное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331764	rs17027006	0.0003229	C	9366	0.8729	102965332	интронное	IL1RL1	- 0.066330 072	0.040946 538	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102319499	rs12712141	0.0003265	A	9366	1.124	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102377020	rs2287034	0.0003369	A	9365	0.8732	103010588	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361316	rs17027037	0.0003456	G	9366	0.8735	102994884	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ.1MMMM

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ваний_Ch2	snr_распол- ожение	cis_eGE NE	eql_бета	eql_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102380734	rs1135354	0.0003517	C	9362	0.8737	103014302	UTR3	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102332303	rs12469506	0.0003542	A	9366	0.8737	102965871	интронное	IL1RL1	- 0.065931376	0.047728888	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363237	rs11683700	0.0003827	A	9366	0.8743	102996805	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102334360	rs4988955	0.000403749	G	128413	0.030203133	102967928	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102338096	rs9807962	0.000415153	G	127307	0.030388214	102971664	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102337738	rs9808453	0.000422642	A	128328	0.030100368	102971306	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102333668	rs13424006	0.000426265	G	128431	0.030067988	102967236	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102336537	rs11695627	0.000495656	G	127909	0.029821196	102970105	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331293	rs55927292	0.0005418	A	9365	0.8776	102964861	интронное	IL1RL1	- 0.06998232	0.030542666	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102379106	rs17027071	0.0005512	A	9366	0.8777	103012674	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102352654	rs3771166	0.000556975	A	128393	0.029481767	102986222	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102341482	rs10173193	0.000604999	A	128395	0.029290608	102975050	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102347408	rs11465575	0.000649464	G	127363	0.094773504	102980976	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102339231	rs4851566	0.000668635	C	126710	0.029265738	102972799	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102346056	rs9308857	0.000672959	A	128434	0.029043412	102979624	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0

ФИГ. 1NNNNN

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102352807	rs1974675	0.000783694	A	128436	0.028685275	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317505	rs1997467	0.0008366	A	9361	1.115	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102333845	rs6751967	0.000873963	G	128440	0.028404096	102967413	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317899	rs1997466	0.0009135	G	9365	1.114	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317494	rs12712140	0.0009707	C	9366	1.113	102951062	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303914	rs4142132	0.00101	G	9364	1.113	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315371	rs12466380	0.00105	A	9365	1.112	102948939	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102305866	rs1420088	0.001051	A	9366	1.112	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315251	rs1420102	0.001067	G	9366	1.112	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102293518	rs11685480	0.001087	G	9366	1.112	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296579	rs1558622	0.001087	G	9366	1.112	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296812	rs10189202	0.001087	A	9366	1.112	102930380	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ.100000

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8358	rs130207 93	0.001088	G	9365	1.112	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7089	rs101919 14	0.001123	A	9366	1.111	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7982	rs155861 9	0.001143	C	9366	1.111	10293155 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 1669	rs111239 18	0.001147	A	9365	1.111	10293523 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 2563	rs116904 43	0.001151	T	9357	1.111	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 3628	rs654312 3	0.0012648	A	117767	0.028792 478	10297719 6	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 6655	rs114655 72	0.0012819 95	A	128427	0.043279 714	10298022 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8679	rs101833 88	0.001332	G	9365	1.11	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8234	rs129965 05	0.001334	A	9366	1.11	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1PPPPP

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR Z В	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102337913	rs4851565	0.001460998	A	115855	0.028572905	102971481	интронное	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102351056	rs1362348	0.001544519	G	123086	0.027649527	102984624	интронное	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102336345	rs11688559	0.001596562	A	128358	0.02704571	102969913	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102328361	rs1946131	0.001643053	A	128332	0.042451676	102961929	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.182483696156476, 0.0715996057128788	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.0445364127496054, 0.0461409912270284	0, 0, 0, 0	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102334290	rs6752482	0.001730611	G	128407	0.02693607	102967858	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102293413	rs11685424	0.001776	G	9366	1.107	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102295444	rs6733174	0.001776	A	9366	1.107	102929012	интронное	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102297313	rs10189711	0.001776	A	9366	1.107	102930881	интронное	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303413	rs974389	0.001871	G	9366	1.106	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102377761	rs56151044	0.00191752	A	128404	0.045508346	103011329	интронное	TMEM182	0.214216334	0.038091085	0	

ФИГ. 1QQQQQ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 6844	rs670684 4	0.001935	A	9366	1.106	10294041 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1343	rs767211 33	0.0019622 43	C	128441	0.131283 383	10297491 1	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 3891	rs654312 4	0.0019952 55	A	128345	0.026477 762	10298745 9	интронное	IL1RL1	0.053489 519	0.039961 127	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 9171	rs129891 97	0.0020972 7	A	128408	- 0.041392 393	10296273 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0, 0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10239 0028	rs781785 97	0.0021063 3	A	122067	0.031810 852	10302359 6	межгенно е	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 4162	rs102048 37	0.0023241 95	A	116243	0.027560 765	10297773 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7380	rs127121 35	0.002429	A	9366	1.103	10293094 8	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 4891	rs375527 6	0.0024330 43	A	124136	0.026240 744	10297845 9	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10236 8082	rs176514 85	0.0025132 54	A	128423	- 0.044275 45	10300165 0	интронное	TMEM18 2	0.214216 334	0.038091 085	0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 7798	rs130140 44	0.0025991 35	G	128415	0.040433 125	10296136 6	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534	0, 0, 0

ФИГ.1RRRRR

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распол- ожение	cis_eGE NE	egtl_бета	egtl_p	прио- ритет
											78772048 85	58524677 78	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10237 9864	rs377115 7	0.0026994 78	A	128403	0.076596 306	10301343 2	UTR3	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 0381	rs130289 93	0.0029678 23	G	128439	0.039880 482	10296394 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 0060	rs129960 97	0.0031650 86	A	128413	0.039603 477	10296362 8	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 8782	rs105409 6	0.0032523 5	G	128200	0.039505 477	10296235 0	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1196	rs101705 83	0.0034702 49	A	121317	0.025597 9	10297476 4	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7754	rs754520 14	0.0035614 93	A	128377	0.118676 494	10293132 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10237 7984	rs485100 5	0.003743	A	9366	0.9032	10301155 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.0038109 92	C	128442	0.038807 104	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31, 11,	0.086163 09453828 11,	0.013815 65927969 22,	0, 0,0

ФИГ. 1SSSSS

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
										TMEM18 2	0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 3863	rs670456 5	0.0039400 98	A	128350	0.024850 796	10296743 1	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10231 7909	rs763626 90	0.0042448 1	G	344	-2.85937	10295147 7	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10233 7795	rs130146 44	0.0056335	A	118867	- 0.038728 363	10297136 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10229 9246	rs791443 24	0.0059022 3	A	344	-2.75316	10293281 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10231 7614	rs118918 27	0.0059022 3	G	344	-2.75316	10295118 2	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378	0.003507 22414540 951, 0.016098	IL1RL1 ,0

ФИГ. 1TTTTT

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
											85455241 76	12306193 59	
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10230 4398	rs129877 82	0.0063640 62	A	128433	0.039192 889	10293796 6	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 9697	rs224111 6	0.006672	A	9366	0.8937	10300326 5	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 4613	rs176956 48	0.0078752 31	G	128442	0.038243 144	10294818 1	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 8649	rs375527 8	0.0079334 77	G	128435	0.038127 87	10295221 7	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 8649	rs375527 8	0.008664	G	9366	0.8683	10295221 7	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10231 3976	rs771271 14	0.0092706 51	A	128409	0.053748 117	10294754 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006 31456082 4, 0.052797 13115951 81,- 0.135420	0.006657 33914116 06, 0.010799 75270327 78, 0.023225	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0

ФИГ. 1UUUUU

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
											47625685 3, 0.203509 01597676 2, 0.097682 68462740 83	60255846 7, 0.037112 34476033 54, 0.043278 92676263 28	
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10237 9359	rs114656 55	0.0098280 3	G	344	2.58182	10301292 7	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10238 4428	rs673628 7	0.0098280 3	G	344	2.58182	10301799 6	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10238 6928	rs118919 65	0.0098280 3	A	344	2.58182	10302049 6	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 6297	rs130050 49	0.01103	A	9366	0.8721	10292986 5	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10239 2402	rs115715 837	0.0113392	A	344	2.53207	10302597 0	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 4613	rs176956 48	0.01154	G	9366	0.8729	10294818 1	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 6655	rs114655 72	0.01174	A	9366	0.8793	10298022 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251	0.020286 12270941 96, 0.033529	0, 0, 0, 0

ФИГ. 1VVVVV

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 8361	rs194613 1	0.01223	A	9365	0.8797	10296192 9	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 2694	rs130227 99	0.0124537 05	G	128427	0.035749 299	10295626 2	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 9504	rs654311 9	0.0134976	A	127322	- 0.021419 196	10296307 2	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10229 6297	rs130050 49	0.0138697 7	A	128442	- 0.035502 022	10292986 5	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0

ФИГ. 1WWWWW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10232 5512	rs130167 71	0.0139637 9	A	128436	- 0.035115 477	10295908 0	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 4398	rs129877 82	0.01445	A	9365	0.8775	10293796 6	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.060198 97220702 9	0.018208 05166194 05, 0.018871 92869050 61	0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_10235 4958	rs342160 45	0.0150829 91	A	128421	- 0.151414 998	10298852 6	экзонное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2694	rs130227 99	0.01693	G	9366	0.8798	10295626 2	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 5512	rs130167 71	0.01693	A	9366	0.8798	10295908 0	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10231 9876	rs176392 15	0.0179803	A	344	-2.36602	10295344 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4 5	0.107679 30429227 7, 0.035460 38514225 5	0.005065 12943857 112, 0.011522 77515793 16	IL1RL1 ,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.0180663	A	344	-2.36426	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP 6,	0.116814 31410319 6,	0.002283 01835533 339,	0, 0,0

ФИГ. 1XXXXX

J

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно-ваний_Ch2	snp_распо-ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
											0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 0381	rs130289 93	0.01969	G	9364	0.8878	10296394 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 7798	rs130140 44	0.02156	G	9366	0.8894	10296136 6	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 9171	rs129891 97	0.02156	A	9366	0.8894	10296273 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.02156	C	9366	0.8894	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31,	0.086163 09453828 11,	0.013815 65927969 22,	0, 0,0

ФИГ. 1УУУУУ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eqtl бера	eqtl p	приоритет
										TMEM182	0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.026913521297184, 0.0485345852467778	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102330060	rs12996097	0.022	A	9365	0.8897	102963628	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102347450	rs10515921	0.0228109	C	344	-2.27659	102981018	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102349061	rs11465584	0.0228109	A	344	-2.27659	102982629	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,- 0.0967129839320415	0.00228301835533339, 0.00601483658512599, 0.0165484385905364	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382648	rs55664618	0.02296	A	9366	0.9281	103016216	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.055883857	0.041785706	0

ФИГ. 1ZZZZZ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102353645	rs11465597	0.025167023	G	128439	-0.029970974	102987213	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11, TMEM182, RPL31	0.183805835083763, 0.0728465666462062, 0.137933540238369, 0.0442693164786652, 0.0637731216907573	0.0251565704541081, 0.0266971299490349, 0.0380904843071586, 0.0469275673644461, 0.0498599952723028	0, 0, 0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с Контролем	imm_2_102396980	rs116123489	0.025913141	A	128389	-0.133845725	103030548	межгенное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102328782	rs1054096	0.0285	G	9352	0.8941	102962350	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102343118	rs76022452	0.0353701	A	344	2.1041	102976686	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102297959	rs114275869	0.0353701	G	344	2.1041	102931527	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102301640	rs78535598	0.0353701	A	344	2.1041	102935208	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102320927	rs78841971	0.0353701	G	344	2.1041	102954495	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102353645	rs11465597	0.03645	G	9366	0.9007	102987213	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11,	0.183805835083763,	0.0251565704541081,	0, 0, 0, 0,0

ФИГ. 1АААААА

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_beta	eqtl_p	приоритет
										TMEM182, RPL31	0.072846 56664620 62, 0.137933 54023836 9, 0.044269 31647866 52, 0.063773 12169075 73	0.026697 12994903 49, 0.038090 48430715 86, 0.046927 56736444 61, 0.049859 99527230 28	
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102384560	rs12991737	0.0374639	T	344	2.08067	103018128	межгенное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102391706	rs10181785	0.0374639	A	344	2.08067	103025274	межгенное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102392170	rs11687768	0.0374639	G	344	2.08067	103025738	межгенное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102394498	rs7586983	0.0374639	A	344	2.08067	103028066	межгенное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102332499	rs1921622	0.0397877	A	344	-2.05595	102966067	интронное	MAP4K4	0.049614781	0.016696387	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303976	rs10189154	0.04235	A	9364	1.095	102937544	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102357080	rs17027029	0.0428184	G	344	2.02548	102990648	интронное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102364316	rs3213733	0.0428184	A	344	2.02548	102997884	интронное	IL18R1	- 0.04036643	0.035376172	IL18R1

ФИГ. 1BVBVVV

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10237 0393	rs377116 1	0.0428184	A	344	2.02548	10300396 1	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10237 6326	rs377115 8	0.0428184	G	344	2.02548	10300989 4	интронное	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10238 0182	rs373212 7	0.0428184	C	344	2.02548	10301375 0	UTR3	IL18R1	- 0.040366 43	0.035376 172	IL18R1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8944	rs950881	0.04469	A	9363	1.094	10293251 2	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10232 0808	rs985523	0.0448952	A	344	-2.00563	10295437 6	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.097133 46836259 56, 0.030462 06039871 91	0.009923 07563826 999, 0.026953 59831841 94	IL1RL1 ,0
IBD	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_10232 4668	rs671913 0	0.0448952	A	344	-2.00563	10295823 6	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.097133 46836259 56, 0.030462 06039871 91	0.009923 07563826 999, 0.026953 59831841 94	IL1RL1 ,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 1406	rs101794 58	0.04538	A	9366	1.094	10293497 4	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8044	rs728236 35	0.04674	G	9366	1.093	10293161 2	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 0049	rs377118 0	0.05053	A	9366	1.092	10295361 7	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 8465	rs728236 69	0.06029	A	9366	1.088	10298203 3	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	IL18R1

ФИГ. 1СССССС

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102373483	rs17027056	0.06823	A	9366	0.8735	103007051	интронное	NA	NA	NA	NA
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102340760	rs56179005	0.0689	A	9366	1.085	102974328	интронное	IL18R1	0.041927743	0.040233926	IL18R1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102353793	rs7579737	0.07095	G	9366	0.9396	102987361	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.0625934262778242, 0.0337453937432971	0.0204389804110964, 0.0373191165184261	0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317614	rs11891827	0.08512	G	9364	0.9213	102951182	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.11719167059551, 0.0353788545524176	0.00350722414540951, 0.0160981230619359	IL1RL1,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102375844	rs11679146	0.0886	G	9366	1.079	103009412	интронное	IL18R1	0.046361422	0.019212446	IL18R1
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102299246	rs79144324	0.09265	A	9366	0.9231	102932814	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.11719167059551, 0.0353788545524176	0.00350722414540951, 0.0160981230619359	IL1RL1,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102377761	rs56151044	0.09277	A	9366	0.9146	103011329	интронное	TMEM182	0.214216334	0.038091085	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102347450	rs10515921	0.0941	C	9366	0.9246	102981018	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814314103196, 0.0384489604471703,-	0.00228301835533339, 0.00601483658512599,	0,0,0

ФИГ. 1DDDDDD

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
											0.096712 98393204 15	0.016548 43859053 64	
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 8082	rs176514 85	0.09547	A	9363	0.915	10300165 0	интронное	TMEM18 2	- 0.214216 334	0.038091 085	0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 7909	rs763626 90	0.09736	G	9366	0.9241	10295147 7	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 , 0.035378 85455241 76	0.003507 22414540 951, 0.016098 12306193 59	IL1RL1 ,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.09863	A	9366	0.925	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
IBD	IBD по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 3483	rs728236 77	0.09929	A	9366	1.076	10299705 1	интронное	IL18R1	0.046361 422	0.019212 446	IL18R1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1768	rs129879 77	2.10E-12	C	95393	0.077317 704	10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 0561	rs129993 64	2.98E-12	A	95381	0.076780 488	10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 5460	rs228703 7	4.77E-12	A	92068	0.078588 212	10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	rs12998521	rs129985 21	5.07E-12	A	94754	0.076365 864	10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ЕЕЕЕЕЕ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 4276	rs111239 23	6.06E-11	A	95379	- 0.071911 072	10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 0711	rs142009 8	7.92E-11	G	88812	- 0.073044 062	10298427 9	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1174	rs130174 55	9.15E-11	A	93635	- 0.072426 102	10296474 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 3969	rs671088 5	9.49E-11	G	89377	- 0.072630 773	10297753 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10230 5468	rs130013 25	1.34E-10	A	95338	- 0.071321 907	10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 5593	rs124792 10	1.47E-10	A	95383	- 0.070963 943	10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 4148	rs142010 1	1.99E-10	A	95374	- 0.070622 444	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8258	rs130205 53	2.38E-10	G	95381	- 0.070337 165	10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8994	rs950880	2.45E-10	A	95388	- 0.070291 323	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 3964	rs373212 9	4.60E-10	G	95381	- 0.075329 08	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 2292	rs377117 7	4.76E-10	A	95389	- 0.075242 175	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 2115	rs873022	5.10E-10	A	95390	- 0.075110 686	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1FFFFFF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102317254	rs13019081	6.78E-10	C	93843	0.069239504	102950822	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102352382	rs3771171	7.49E-10	G	94548	0.074752717	102985950	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102318792	rs17026974	9.05E-10	A	95369	0.073841694	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102331764	rs17027006	9.64E-10	C	95391	0.074027249	102965332	интронное	IL1RL1	0.066330072	0.040946538	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102352586	rs2160202	1.01E-09	A	94558	0.074183758	102986154	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102352244	rs3771172	1.02E-09	A	95387	0.073872256	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102332303	rs12469506	1.12E-09	A	95392	0.073734885	102965871	интронное	IL1RL1	0.065931376	0.047728888	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102315251	rs1420102	1.67E-09	G	95356	0.064251649	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102331293	rs55927292	1.85E-09	A	95358	0.072734101	102964861	интронное	IL1RL1	0.06998232	0.030542666	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102297380	rs12712135	2.22E-09	A	95390	0.063758794	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102305866	rs1420088	2.23E-09	A	95388	0.063730235	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102298234	rs12996505	2.55E-09	A	95390	0.063503038	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102297982	rs1558619	2.57E-09	C	95387	0.063503553	102931550	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102317505	rs1997467	2.67E-09	A	95378	0.063437792	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1GGGGGG

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC ПО СРАВНЕНИЮ С	imm_2_102303914	rs4142132	3.02E-09	G	95388	0.063205386	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102315371	rs12466380	3.18E-09	A	95390	0.063131928	102948939	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102361452	rs2080289	3.30E-09	A	95372	0.071569814	102995020	интронное	ILIRL1	0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102298679	rs1083388	3.49E-09	G	95390	0.062950063	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102302563	rs11690443	3.49E-09	T	95389	0.062948031	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102361316	rs17027037	3.59E-09	G	95375	0.071427609	102994884	интронное	ILIRL1	0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102372819	rs4851570	3.73E-09	G	95382	0.071326588	103006387	интронное	ILIRL1	0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102306844	rs6706844	3.77E-09	A	95369	0.062833448	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102293518	rs11685480	3.84E-09	G	95373	0.062803834	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102336239	rs67723747	3.98E-09	NA	NA	0.073029042	102969807	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102303413	rs974389	4.08E-09	G	95390	0.062695598	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102319499	rs12712141	4.08E-09	A	95393	0.062693252	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102301669	rs11123918	4.35E-09	A	95145	0.062751235	102935237	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102365744	rs56258475	4.35E-09	G	95358	0.071041876	102999312	интронное	ILIRL1	0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102320622	rs59247511	4.48E-09	A	90228	0.063402036	102954190	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1НННННН

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_располо- жение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 3304	rs382120 3	4.53E-09	A	95344	- 0.070959 146	10299687 2	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 1170	rs485100 6	4.63E-09	A	94559	- 0.071162 921	10302473 8	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 9106	rs170270 71	4.74E-09	A	95393	- 0.070823 548	10301267 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 5444	rs673317 4	4.79E-09	A	95392	0.062408 187	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 7020	rs228703 4	4.82E-09	A	95383	- 0.070836 6	10301058 8	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 8511	rs227029 8	5.01E-09	G	95390	- 0.070757 221	10299207 9	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 2350	rs170270 87	5.07E-09	A	95392	- 0.070715 568	10301591 8	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 8358	rs130207 93	5.54E-09	G	95378	0.062151 514	10293192 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 0394	rs373212 6	5.67E-09	C	91115	- 0.071185 176	10301396 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 8230	rs136235 0	5.81E-09	G	94516	0.062381 063	10295179 8	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 6812	rs101892 02	5.84E-09	A	95393	0.062059 298	10293038 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 3999	rs170270 60	5.87E-09	G	95390	- 0.070417 357	10300756 7	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 3237	rs116837 00	5.93E-09	A	95391	- 0.070417 79	10299680 5	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1III

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR Z В	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqlt_бета	eqlt_p	приоритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7089	rs101919 14	6.15E-09	A	95392	0.061967 617	10293065 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 3413	rs116854 24	6.35E-09	G	95391	0.062089 463	10292698 1	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7313	rs101897 11	6.44E-09	A	95387	0.061902 181	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 6579	rs155862 2	6.48E-09	G	95364	0.061874 867	10293014 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 4509	rs373212 3	7.12E-09	G	95389	- 0.070026 417	10301807 7	межгенное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 4165	rs114656 33	7.50E-09	A	94483	- 0.070226 238	10299773 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 0734	rs113535 4	1.66E-08	C	95377	- 0.068198 704	10301430 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7827	rs155862 0	2.22E-08	A	91113	0.060018 097	10293139 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 2499	rs192162 2	2.35E-08	G	95383	0.059888 432	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 8404	rs136234 9	2.59E-08	G	89644	0.060360 739	10295197 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 0763	rs558831 25	3.36E-08	A	91103	- 0.067134 358	10302433 1	межгенное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 7834	rs103513 0	6.76E-08	A	90081	- 0.066228 276	10300140 2	экзонное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 2648	rs556646 18	7.13E-08	A	95393	- 0.057768 253	10301621 6	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.055883 857	0.041785 706	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 9984	rs196817 1	3.85E-07	NA	NA	0.055733 746	10293355 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 0488	rs101905 55	2.60E-06	A	94433	0.058969 297	10299405 6	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1JJJJJ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR Z B	пара осно- ваний Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 6351	rs103512 7	1.35E-05	A	95362	0.054227 693	10301991 9	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 5142	rs127121 45	1.48E-05	A	95381	0.053961 101	10300871 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10238 1128	rs156868 1	2.01E-05	G	95371	0.053145 495	10301469 6	UTR3	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 1856	rs205862 2	2.05E-05	A	95389	0.053080 682	10298542 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 8827	rs375527 4	2.18E-05	A	95390	0.052886 325	10300239 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 1146	rs675002 0	2.21E-05	G	95385	0.052840 503	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10236 9475	rs224111 7	2.21E-05	A	95392	0.052840 503	10300304 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 9593	rs675371 7	2.25E-05	A	95379	0.052794 681	10299316 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 9107	rs227029 7	2.33E-05	A	95381	0.052695 443	10299267 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 4055	rs386044 4	2.35E-05	A	95375	0.052688 398	10300762 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 1116	rs155862 7	2.67E-05	G	94316	0.052682 96	10298468 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 9579	rs180778 2	2.69E-05	G	95356	0.052265 262	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 1245	rs485100 7	3.39E-05	A	95381	0.051645 409	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 8297	rs130157 14	3.98E-05	C	95382	0.051183 799	10297186 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 1635	rs485157 5	5.95E-05	G	94510	0.050325 805	10302520 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 6166	rs204174 0	7.62E-05	A	91089	0.049607 193	10298973 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 2499	rs192162 2	9.29E-05	G	6864	1.194	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0

ФИГ. 1КККККК

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z	В	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 4276	rs111239 23	0.000207	A	6864	0.8381		10296784 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 0561	rs129993 64	0.0002372	A	6864	0.8396		10297412 9	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 1768	rs129879 77	0.0002444	C	6864	0.8399		10297533 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	rs12998521	rs129985 21	0.0002558	A	6863	0.8403		10297441 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10237 7984	rs485100 5	0.0002698 88	A	95340	0.040891 269	-	10301155 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с non-IBD Controls	imm_2_10234 5460	rs228703 7	0.0002701	A	6862	0.8408		10297902 8	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10230 5468	rs130013 25	0.0002995	A	6864	0.8415		10293903 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 5593	rs124792 10	0.0003053	A	6864	0.8417		10294916 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8258	rs130205 53	0.0003541	G	6864	0.8433		10293182 6	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1LLLLLL

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8994	rs950880	0.0003541	A	6864	0.8433	10293256 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 4148	rs142010 1	0.0003861	A	6863	0.8442	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 8096	rs980796 2	0.0005320 26	G	94529	0.037976 298	10297166 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1482	rs101731 93	0.0006561 24	A	95368	0.037156 248	10297505 0	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 4360	rs498895 5	0.0006677 77	G	95373	0.037091 549	10296792 8	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	ILIRL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 6056	rs930885 7	0.0006782 73	A	95388	0.037057 932	10297962 4	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 7738	rs980845 3	0.0006861 64	A	95325	0.037022 802	10297130 6	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	ILIRL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 9231	rs485156 6	0.0006989 63	C	94760	0.037156 221	10297279 9	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 3668	rs134240 06	0.0007098 85	G	95385	0.036908 697	10296723 6	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	ILIRL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 2654	rs377116 6	0.0007188 18	A	95357	0.036895 661	10298622 2	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 4158	rs654311 6	0.0008279 65	A	95366	0.041114 856	10292772 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 1056	rs136234 8	0.0008335 26	G	90305	0.036911 959	10298462 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 5064	rs142010 3	0.0008389 75	A	95390	0.041082 765	10294863 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 3845	rs675196 7	0.0009618 17	G	95391	0.036092 331	10296741 3	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	ILIRL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10235 2807	rs197467 5	0.0010561 82	A	95389	0.035714 957	10298637 5	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 6537	rs116956 27	0.0010872 27	G	95129	0.035729 824	10297010 5	интронное	ILIRL1	0.053336 426	0.042506 604	ILIRL1

ФИГ. 1ММММММ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR Z B	пара оснований Ch2	snr_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 1196	rs101705 83	0.0011048 44	A	89638	0.036039 145	10297476 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 0654	rs121058 08	0.0012278 62	T	95393	0.057431 463	10297422 2	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1585	rs176963 76	0.0012923 65	A	95391	0.057053 32	10296515 3	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 6345	rs116885 59	0.0013258 33	A	95340	0.035206 249	10296991 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 4891	rs375527 6	0.0014192 05	A	91110	0.035004 921	10297845 9	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 7913	rs485156 5	0.0015222 07	A	86444	0.036360 453	10297148 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 3628	rs654312 3	0.0016049 8	A	87399	0.035969 183	10297719 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10237 6926	rs114656 53	0.001826	A	1147	8.548	10301049 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 6078	rs621526 61	0.0019947 64	G	95390	0.054613 603	10295964 6	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497 33812603 4, 0.122966	0.040373 08383166 27, 0.045654	0,0

ФИГ. 1NNNNNN

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний_Ch2	snp_распо-ложение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
											17855485 1	18745379 71	
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 4290	rs675248 2	0.0020243 14	G	95368	0.034024 157	10296785 8	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 4162	rs102048 37	0.0020686 75	A	86210	0.035523 602	10297773 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.002099	A	6862	0.8462	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 2115	rs873022	0.002196	A	6864	0.8469	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.002196	G	6864	0.8469	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 8792	rs170269 74	0.002354	A	6864	0.8479	10295236 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10230 4821	rs142008 9	0.0023700 65	G	95385	0.053638 026	10293838 9	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497 33812603 4, 0.122966 17855485 1	0.040373 08383166 27, 0.045654 18745379 71	0,0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 5102	rs782486 80	0.0025942 51	G	95387	0.053819 029	10296867 0	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936	0, 0,0

ФИГ. 1000000

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											254426939	0657670677	
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102328773	rs62152662	0.002935506	A	94431	0.053382896	102962341	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274, 0.237344378396056, 0.126970254426939	0.0406804596047685, 0.0430463438168161, 0.0469360657670677	0, 0, 0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102379334	rs1420095	0.002944099	G	95373	0.057465324	103012902	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569,-, 0.263402645000446	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087, 0.0334284392287019	0, 0, 0, 0, 0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102369466	rs56030066	0.00310555	C	95393	0.057346054	103003034	интронное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.0838534335200365, 0.11811725329138,-, 0.231864788573836, 0.170724364161569	0.00372427407991006, 0.0200804208351232, 0.0239002404371004, 0.0257519329018087	0, 0, 0, 0, 0

ФИГ. 1PPPPPP

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											9,- 0.263402 64500044 6	87, 0.033428 43922870 19	
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102333863	rs6704565	0.003457126	A	95339	0.032305622	102967431	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102353891	rs6543124	0.003701833	A	95328	0.031750776	102987459	интронное	IL1RL1	0.053489519	0.039961127	0
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102324163	rs78197197	0.00397	A	1147	6.932	102957731	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382350	rs17027087	0.005117	A	6864	0.8589	103015918	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102399158	rs62152714	0.005204979	G	95391	0.052643792	103032726	межгенное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512 32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	0, IL18RAP, 0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102384509	rs3732123	0.005641	G	6864	0.8604	103018077	межгенное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1QQQQQ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 7597	rs563865 07	0.005712	A	6864	0.8606	10297116 5	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 3976	rs771271 14	0.0057153 6	A	95378	0.073140 641	10294754 4	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP, CNOT11, MAP4K4	0.154006 31456082 4, 0.052797 13115951 81,- 0.135420 47625685 3, 0.203509 01597676 2, 0.097682 68462740 83	0.006657 33914116 06, 0.010799 75270327 78, 0.023225 60255846 7, 0.037112 34476033 54, 0.043278 92676263 28	IL1RL1 , 0, 0, 0, 0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10236 3606	rs377116 2	0.006074	A	6862	0.8622	10299717 4	интронное	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10239 0028	rs781785 97	0.0064470 36	A	91238	0.036332 125	10302359 6	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10233 2499	rs192162 2	0.006523	A	1147	1.862	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10238 0734	rs113535 4	0.006529	C	6861	0.8627	10301430 2	UTR3	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0

ФИГ. 1RRRRRR

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_beta	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331764	rs17027006	0.006589	C	6864	0.8628	102965332	интронное	IL1RL1	-0.066330072	0.040946538	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352244	rs3771172	0.006614	A	6864	0.8629	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102379864	rs3771157	0.006679188	A	95366	0.088921732	103013432	UTR3	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361452	rs2080289	0.006826	A	6863	0.8635	102995020	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102358511	rs2270298	0.007026	G	6864	0.8639	102992079	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363304	rs3821203	0.007026	A	6864	0.8639	102996872	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102365744	rs56258475	0.007026	G	6864	0.8639	102999312	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102372819	rs4851570	0.007026	G	6864	0.8639	103006387	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102373999	rs17027060	0.007026	G	6864	0.8639	103007567	интронное	IL1RL1	-0.067250733	0.043692753	0

ФИГ. 1SSSSSS

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl бета	eqtl p	приоритет
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102353793	rs7579737	0.00706	G	1147	1.824	102987361	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.0625934262778242, 0.0337453937432971	0.0204389804110964, 0.0373191165184261	0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102332303	rs12469506	0.007262	A	6864	0.8644	102965871	интронное	IL1RL1	- 0.065931376	0.047728888	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361316	rs17027037	0.007344	G	6864	0.8646	102994884	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102377020	rs2287034	0.007369	A	6863	0.8647	103010588	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102331293	rs55927292	0.007849	A	6863	0.8658	102964861	интронное	IL1RL1	- 0.06998232	0.030542666	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102363237	rs11683700	0.008247	A	6864	0.8665	102996805	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
UC	Asca UC по сравнению с Asca контролем	imm_2_102320324	rs3771179	0.008958	C	1147	1.639	102953892	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102379106	rs17027071	0.009699	A	6864	0.8692	103012674	интронное	IL1RL1	- 0.067250733	0.043692753	0
UC	Smokinghx	imm_2_102318792	rs17026974	0.009989	A	1243	0.7493	102952360	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1TTTTTT

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно-ваний_Ch2	snp_распо-ложение	cis_eGE_NE	eql_beta	eql_p	прио-ритет
UC	Smokinghx	imm_2_10232 2115	rs873022	0.009989	A	1243	0.7493	10295568 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10232 2292	rs377117 7	0.009989	A	1243	0.7493	10295586 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10232 3964	rs373212 9	0.009989	G	1243	0.7493	10295753 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10234 7408	rs114655 75	0.0105811 25	G	94556	0.090519 391	10298097 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10231 9499	rs127121 41	0.01135	A	6864	1.122	10295306 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без	rs1_15532730	NA	0.01136	A	11022	0.6893	10299453 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8679	rs101833 88	0.01212	G	6863	1.121	10293224 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 8234	rs129965 05	0.01214	A	6864	1.121	10293180 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10232 4148	rs142010 1	0.01236	A	1243	0.7913	10295771 6	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	A_спондилит	imm_2_10234 1482	rs101731 93	0.0127	A	352	1.691	10297505 0	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	A_спондилит	imm_2_10234 4891	rs375527 6	0.0127	A	352	1.691	10297845 9	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	A_спондилит	imm_2_10234 6056	rs930885 7	0.0127	A	352	1.691	10297962 4	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	A_спондилит	imm_2_10235 2654	rs377116 6	0.0127	A	352	1.691	10298622 2	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0
UC	A_спондилит	imm_2_10235 2807	rs197467 5	0.0127	A	352	1.691	10298637 5	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0

ФИГ. IUUUUUU

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	Asca UC по сравнению с Asca контролем	imm_2_102344832	rs11465567	0.01361	G	1147	1.577	102978400	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102369697	rs2241116	0.01381	A	6864	0.863	103003265	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317899	rs1997466	0.01386	G	6863	1.118	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317505	rs1997467	0.01415	A	6859	1.118	102951073	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303914	rs4142132	0.01424	G	6862	1.118	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102317494	rs12712140	0.01475	C	6864	1.117	102951062	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	A_спондилит	imm_2_102336345	rs11688559	0.01517	A	352	1.666	102969913	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102336537	rs11695627	0.01517	G	352	1.666	102970105	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102337738	rs9808453	0.01517	A	352	1.666	102971306	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102333668	rs13424006	0.01517	G	352	1.666	102967236	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102333845	rs6751967	0.01517	G	352	1.666	102967413	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102333863	rs6704565	0.01517	A	352	1.666	102967431	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1

ФИГ. IWWW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eql_beta	eql_p	приоритет
UC	A_спондилит	imm_2_102334290	rs6752482	0.01517	G	352	1.666	102967858	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	A_спондилит	imm_2_102334360	rs4988955	0.01517	G	352	1.666	102967928	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	Smokinghx	imm_2_102319499	rs12712141	0.01525	G	1243	0.8085	102953067	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102293518	rs11685480	0.01539	G	6864	1.116	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296579	rs1558622	0.01539	G	6864	1.116	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102296812	rs10189202	0.01539	A	6864	1.116	102930380	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102298358	rs13020793	0.01541	G	6863	1.116	102931926	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102305866	rs1420088	0.01553	A	6864	1.116	102939434	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315371	rs12466380	0.01553	A	6863	1.116	102948939	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102297089	rs10191914	0.01567	A	6864	1.116	102930657	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1 WWWWWW

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102315251	rs1420102	0.01572	G	6864	1.116	102948819	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102301669	rs11123918	0.0158	A	6863	1.116	102935237	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102298258	rs13020553	0.0159	G	1243	0.7986	102931826	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102298994	rs950880	0.0159	A	1243	0.7986	102932562	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102302563	rs11690443	0.01605	T	6859	1.116	102936131	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102334276	rs11123923	0.01629	A	1243	0.8	102967844	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102297380	rs12712135	0.01673	A	6864	1.115	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102297982	rs1558619	0.01702	C	6864	1.115	102931550	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102297982	rs1558619	0.01731	C	1243	1.232	102931550	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102297827	rs1558620	0.01745	A	1242	1.231	102931395	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	A_спондилит	imm_2_102339231	rs4851566	0.01788	C	352	1.649	102972799	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
UC	Smokinghx	imm_2_102305468	rs13001325	0.01835	A	1243	0.8024	102939036	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102315593	rs12479210	0.01835	A	1243	0.8024	102949161	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1XXXXXX

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snr_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs1420103	rs1420103	0.0185	A	11022	-0.1008	102948632	интронное, интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102317494	rs12712140	0.01863	C	1243	1.228	102951062	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102293518	rs11685480	0.01867	G	1243	1.228	102927086	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102296579	rs1558622	0.01867	G	1243	1.228	102930147	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102296812	rs10189202	0.01867	A	1243	1.228	102930380	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102297089	rs10191914	0.01867	A	1243	1.228	102930657	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_102320324	rs3771179	0.01924	C	1147	2.346	102953892	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102303413	rs974389	0.01947	G	6864	1.112	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102340561	rs12999364	0.01956	A	1243	0.8054	102974129	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	rs12998521	rs12998521	0.01956	A	1243	0.8054	102974417	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102306844	rs6706844	0.01979	A	6864	1.112	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102298358	rs13020793	0.01987	A	1242	0.8157	102931926	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102301669	rs11123918	0.01987	G	1243	0.8156	102935237	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1УУУУУУ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_располо- жение	cis_eGE NE	eqtI_бета	eqtI_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 3413	rs116854 24	0.01987	G	6864	1.112	10292698 1	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 5444	rs673317 4	0.01987	A	6864	1.112	10292901 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10229 7313	rs101897 11	0.01987	A	6864	1.112	10293088 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs6543116	NA	0.02015	A	11022	-0.0994	10292772 6	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10230 2563	rs116904 43	0.02104	A	1239	0.8169	10293613 1	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10230 5866	rs142008 8	0.02118	G	1243	0.8172	10293943 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10231 5251	rs142010 2	0.02118	A	1243	0.8172	10294881 9	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10231 5371	rs124663 80	0.02118	G	1243	0.8172	10294893 9	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10231 7505	rs199746 7	0.02118	G	1243	0.8172	10295107 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	A_спондилит	imm_2_10235 3891	rs654312 4	0.02149	A	352	1.637	10298745 9	интронное	IL1RL1	0.053489 519	0.039961 127	0
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10233 7109	rs769438 77	0.02156	G	1116	1.609	10297067 7	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	A_спондилит	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.02182	A	352	1.845	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,-	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599,	0, 0, 0

ФИГ. 1ZZZZZZ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											0.096712 98393204 15	0.016548 43859053 64	
UC	Smokinghx	imm_2_102317899	rs1997466	0.02257	C	1242	0.8189	102951467	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102303914	rs4142132	0.02265	A	1242	0.819	102937482	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102293413	rs11685424	0.02285	G	1243	1.22	102926981	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102295444	rs6733174	0.02285	A	1243	1.22	102929012	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102297313	rs10189711	0.02285	A	1243	1.22	102930881	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102341768	rs12987977	0.02311	C	1243	0.8102	102975336	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102345460	rs2287037	0.02311	A	1243	0.8102	102979028	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs1558627	NA	0.02519	A	11022	0.0982	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102382476	rs11123926	0.02553	C	6864	1.124	103016044	по ходу транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102298234	rs12996505	0.02553	A	1243	1.215	102931802	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102298679	rs1083388	0.02553	G	1243	1.215	102932247	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102303413	rs974389	0.02583	G	1243	1.215	102936981	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102306844	rs6706844	0.02583	A	1243	1.215	102940412	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102351116	rs1558627	0.02588	G	6855	1.124	102984684	интронное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1ААААААА

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основ- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352412	rs3771170	0.02596	A	6863	1.124	102985980	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102386351	rs1035127	0.02597	A	6861	1.123	103019919	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102331764	rs17027006	0.02603	C	1243	0.782	102965332	интронное	IL1RL1	-0.066330072	0.040946538	IL1RL1
UC	Smokinghx	imm_2_102332303	rs12469506	0.02603	A	1243	0.782	102965871	интронное	IL1RL1	-0.065931376	0.047728888	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102351856	rs2058622	0.02622	A	6864	1.124	102985424	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102298085	rs115426178	0.026861235	A	95387	0.115560527	102931653	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102297380	rs12712135	0.02717	A	1243	1.212	102930948	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs2041740	rs2041740	0.02738	A	11022	-0.0955	102989734	интронное интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs6753717	NA	0.02758	A	11022	-0.0953	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102346655	rs11465572	0.02762485	A	95385	0.038035379	102980223	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.18248369615647	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.04453641274960	0,0, 0,0

ФИГ. 1BVBVVVV

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											6, 0.071599 60571287 88	54, 0.046140 99122702 84	
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs4851007	NA	0.02765	A	11022	-0.0954	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10236 2032	rs127121 44	0.02811	C	1147	0.3769	10299560 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10239 9579	rs180778 2	0.02845	G	6864	1.121	10303314 7	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10234 0654	rs121058 08	0.02847	T	1116	0.571	10297422 2	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs1035127	NA	0.02866	A	11022	-0.0947	10301991 9	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 4832	rs114655 67	0.02867	G	1147	2.202	10297840 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10239 1245	rs485100 7	0.02868	A	6863	1.121	10302481 3	межгенное	NA	NA	NA	NA

ФИГ. 1CCCCCCC

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs6750020	NA	0.02914	A	11022	0.0944	10299471 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 8361	rs194613 1	0.0291462 75	A	95312	- 0.037784 924	10296192 9	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs2241117	NA	0.02938	A	11022	-0.0942	10300304 3	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs2058622	NA	0.0294	A	11022	-0.0944	10298542 4	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs3771170	NA	0.0295	A	11022	-0.0944	10298598 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs12712145	NA	0.02968	A	11022	-0.094	10300871 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 8297	rs130157 14	0.03017	C	6862	1.121	10297186 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_10233 7597	rs563865 07	0.03021	A	1243	0.7872	10297116 5	интронное	IL1RL1	- 0.067510 094	0.037554 638	IL1RL1

ФИГ. 1DDDDDD

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGE_NE	eql_beta	eql_p	приоритет
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs3755274	NA	0.03033	A	11022	-0.0937	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs1807782	NA	0.03033	A	11022	0.0936	103033147	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102369697	rs2241116	0.03064	A	1243	0.7664	103003265	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs2270297	NA	0.03065	A	11022	-0.0935	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102381128	rs1568681	0.03092	G	6864	1.12	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102329171	rs12989197	0.030920776	A	95376	-0.037300071	102962739	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs3860444	NA	0.03142	A	11022	-0.0931	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_102335102	rs78248680	0.03149	G	1116	0.5759	102968670	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274, 0.237344378396056, 0.126970254426939	0.0406804596047685, 0.0430463438168161, 0.0469360657670677	0, 0,0

ФИГ. 1ЕЕЕЕЕЕЕ

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eql_beta	eql_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102375142	rs12712145	0.03165	A	6862	1.119	103008710	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102374055	rs3860444	0.03194	A	6864	1.119	103007623	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102317614	rs11891827	0.033155702	G	95377	0.033523797	102951182	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.11719167059551, 0.0353788545524176	0.00350722414540951, 0.0160981230619359	IL1RL1,0
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs4851575	NA	0.03371	A	11022	0.0988	103025203	межгенное	NA	NA	NA	NA
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs13015714	NA	0.03388	A	11022	0.0919	102971865	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_102327798	rs13014044	0.035508236	G	95375	0.036267924	102961366	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
UC	MRUC по сравнению с контролем без MRUC	rs1568681	NA	0.03569	A	11022	0.0909	103014696	UTR3	NA	NA	NA	NA
UC	Smokinghx	imm_2_102331293	rs55927292	0.03582	A	1243	0.7941	102964861	интронное	IL1RL1	0.06998232	0.030542666	IL1RL1

ФИГ. 1FFFFFFF

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет	
UC	Smokinghx	imm_2_102352244	rs3771172	0.0361	A	1243	0.7934	102985812	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	Cbir UC по сравнению с ebnem	imm_2_102328773	rs62152662	0.03756	A	1116	0.5867	102962341	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274, 0.237344378396056, 0.126970254426939	0.0406804596047685, 0.0430463438168161, 0.0469360657670677	0, 0, 0	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102359107	rs2270297	0.03802	A	6864	1.115	102992675	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102359593	rs6753717	0.03802	A	6864	1.115	102993161	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102360488	rs10190555	0.03802	A	6864	1.115	102994056	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102361146	rs6750020	0.03802	G	6864	1.115	102994714	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102368827	rs3755274	0.03802	A	6864	1.115	103002395	интронное	NA	NA	NA	NA	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102369475	rs2241117	0.03802	A	6864	1.115	103003043	интронное	NA	NA	NA	NA	

ФИГ. 1GGGGGGG

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snr_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
UC	Smokinghx	imm_2_10233 2499	rs192162 2	0.03803	A	1243	0.8342	10296606 7	интронное	MAP4K4	0.049614 781	0.016696 387	0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 0060	rs129960 97	0.0381497 96	A	95381	- 0.035741 213	10296362 8	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
UC	IGA Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10230 7187	rs777218 37	0.03824	G	1147	5.487	10294075 5	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.03882	A	1116	1.432	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 0381	rs130289 93	0.0391277 44	G	95391	- 0.035571 27	10296394 9	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10231 7909	rs763626 90	0.0393242 74	G	95389	0.032407 315	10295147 7	интронное	IL1RL1, MAP4K4	0.117191 67059551 _, _____	0.003507 22414540 951,	IL1RL1

ФИГ. 1 ННННННН

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											0.035378 85455241 76	0.016098 12306193 59	
UC	A_спондилит	imm_2_10234 0760	rs561790 05	0.03934	A	352	1.724	10297432 8	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	IL18R1
UC	A_спондилит	imm_2_10234 8465	rs728236 69	0.03934	A	352	1.724	10298203 3	интронное	IL18R1	- 0.041927 743	0.040233 926	IL18R1
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10229 7754	rs754520 14	0.0394314 63	A	95353	0.106518 809	10293132 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10235 3525	rs114655 96	0.04094	A	1147	1.753	10298709 3	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
UC	IGG Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10229 7754	rs754520 14	0.04101	A	1147	2.978	10293132 2	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10232 8782	rs105409 6	0.0431362 7	G	95225	0.034880 247	10296235 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с Контролем	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.0438850 22	C	95393	0.034725 938	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0

ФИГ. 1ПШШ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний Ch2	snr_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl бета	eqtl p	прио- ритет
UC	A_спондилит	imm_2_10237 5844	rs116791 46	0.04407	G	352	1.704	10300941 2	интронное	IL18R1	0.046361 422	0.019212 446	IL18R1
UC	Asca UC по сравнению с Asca контролем	imm_2_10232 2694	rs130227 99	0.0441	G	1147	1.362	10295626 2	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
UC	Asca UC по сравнению с Asca контролем	imm_2_10232 5512	rs130167 71	0.0441	A	1147	1.362	10295908 0	интронное	RPL31, TMEM18 2	0.080113 65109899 88, 0.054650 28305726 37	0.028513 38003838 03, 0.029259 85864311 15	0,0
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10234 7450	rs105159 21	0.04415	C	1116	1.41	10298101 8	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10234 9061	rs114655 84	0.04415	A	1116	1.41	10298262 9	интронное	IL1RL1, MAP4K4, IL18RAP	0.116814 31410319 6, 0.038448 96044717 03,- 0.096712 98393204 15	0.002283 01835533 339, 0.006014 83658512 599, 0.016548 43859053 64	0, 0,0
UC	A_спондилит	imm_2_10235 3645	rs114655 97	0.04666	G	352	0.4671	10298721 3	интронное	RPL31, MAP4K4, CNOT11,	0.183805 83508376 3, 0.072846	0.025156 57045410 81, 0.026697	0, 0, 0, 0,0

ФИГ. 1JJJJJ

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snr_располо- жение	cis_eGE NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио- ритет
										TMEM18 2, RPL31	56664620 62, 0.137933 54023836 9, 0.044269 31647866 52, 0.063773 12169075 73	12994903 49, 0.038090 48430715 86, 0.046927 56736444 61, 0.049859 99527230 28	
UC	Cbir UC по сравнению с Cbir контролем	imm_2_10233 1585	rs176963 76	0.04762	A	1116	0.6085	10296515 3	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
UC	OMPC UC по сравнению с OMPC контролем	imm_2_10236 5952	rs611227 64	0.04765	G	1273	0.7431	10299952 0	интронное	IL1RL1, IL1R1	0.073999 40230378 46, 0.031027 95309229 53	0.003562 19490432 318, 0.043032 61440576 51	0,0
UC	Smokinghx	imm_2_10238 2350	rs170270 87	0.04842	A	1243	0.8043	10301591 8	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.067250 733	0.043692 753	0
UC	IGA Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10234 4832	rs114655 67	0.04853	G	1147	2.064	10297840 0	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	Asca UC по сравнению с Asca контролем	imm_2_10231 8649	rs375527 8	0.04876	G	1147	1.355	10295221 7	интронное	MAP4K4, TMEM18 2	0.089477 14269207 61, 0.018208 05166194 05,	0.018208 05166194 05,	0,0

ФИГ. 1ККККККК

Попу- ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара осно- ваний_Ch2	snp_распо- ложение	cis_eGE NE	eqtl бера	eqtl_p	прио- ритет
											0.060198 97220702 9	0.018871 92869050 61	
UC	IGA Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10232 8361	rs194613 1	0.04891	A	1147	1.776	10296192 9	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
UC	IGA Asca UC по сравнению с IGA Asca контролем	imm_2_10233 7795	rs130146 44	0.04929	A	1147	1.773	10297136 3	интронное	MAP4K4, TMEM18 2, RPL31, RPL31	0.084196 20685190 57, 0.052251 40543773 19, 0.182483 69615647 6, 0.071599 60571287 88	0.020286 12270941 96, 0.033529 16605611 06, 0.044536 41274960 54, 0.046140 99122702 84	0, 0, 0, 0
UC	A_спондилит	imm_2_10236 3483	rs728236 77	0.04931	A	352	1.682	10299705 1	интронное	IL18R1	0.046361 422	0.019212 446	IL18R1
UC	ОМРС UC по сравнению с ОМРС контролем	imm_2_10238 6413	rs103512 6	0.04956	A	1273	0.7444	10301998 1	межгенное	IL1RL1, IL1R1	0.073999 40230378 46, 0.031027 95309229 53	0.003562 19490432 318, 0.043032 61440576 51	0,0

ФИГ. 1LLLLLL

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	A_спондилит	imm_2_102320049	rs3771180	0.05	A	352	1.679	102953617	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
UC	A_спондилит	imm_2_102320645	rs72823646	0.05	A	352	1.679	102954213	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
UC	A_спондилит	imm_2_102323780	rs10173081	0.05	A	352	1.679	102957348	интронное	IL18R1	- 0.041927743	0.040233926	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102328361	rs1946131	0.06268	A	6863	0.8763	102961929	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.182483696156476, 0.0715996057128788	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.0445364127496054, 0.0461409912270284	0,0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102339231	rs4851566	0.06317	C	6863	1.089	102972799	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102346655	rs11465572	0.0691	A	6864	0.8792	102980223	интронное	MAP4K4, TMEM182, RPL31, RPL31	0.0841962068519057, 0.0522514054377319, 0.182483696156476, 0.0715996057128788	0.0202861227094196, 0.0335291660561106, 0.0445364127496054, 0.0461409912270284	0,0, 0,0

ФИГ. 1MMMMMM

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара основных_Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											6057128788	9912270284	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102330381	rs13028993	0.0706	G	6863	0.8798	102963949	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102304821	rs1420089	0.0747	G	6864	1.142	102938389	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497338126034, 0.122966178554851	0.0403730838316627, 0.0456541874537971	0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102327798	rs13014044	0.07636	G	6864	0.8822	102961366	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102329171	rs12989197	0.07636	A	6864	0.8822	102962739	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.047501	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.048534	0, 0,0

ФИГ. 1NNNNNN

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eQTL	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											78772048 85	58524677 78	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 1824	rs129995 42	0.07636	C	6864	0.8822	10296539 2	интронное	RPL31, RPL31, TMEM18 2	0.086163 09453828 11, 0.196351 87035986 8, 0.047501 78772048 85	0.013815 65927969 22, 0.026913 52129718 4, 0.048534 58524677 78	0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 7738	rs980845 3	0.07646	A	6863	1.085	10297130 6	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 4290	rs675248 2	0.07747	G	6864	1.085	10296785 8	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 4360	rs498895 5	0.07747	G	6864	1.085	10296792 8	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 3845	rs675196 7	0.07808	G	6864	1.084	10296741 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 6345	rs116885 59	0.07846	A	6862	1.084	10296991 3	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	IL1RL1

ФИГ. 10000000

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований_ Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102330060	rs12996097	0.07859	A	6863	0.883	102963628	интронное	RPL31, RPL31, TMEM182	0.0861630945382811, 0.196351870359868, 0.0475017877204885	0.0138156592796922, 0.026913521297184, 0.0485345852467778	0, 0, 0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102333863	rs6704565	0.07873	A	6862	1.084	102967431	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102333668	rs13424006	0.07932	G	6864	1.084	102967236	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102336537	rs11695627	0.07961	G	6861	1.084	102970105	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	IL1RL1
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102328782	rs1054096	0.09117	G	6859	0.8873	102962350	интронное	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102326078	rs62152661	0.09193	G	6864	1.134	102959646	интронное	IL1R2, IL1RL2	0.231497338126034, 0.122966178554851	0.0403730838316627, 0.0456541874537971	0, 0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102340654	rs12105808	0.09433	T	6864	1.134	102974222	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.0496830463208274, 0.23734437839605	0.0406804596047685, 0.04304634381681	0, 0, 0

ФИГ. 1PPPPPP

Популяция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_B	пара оснований Ch2	snp_расположение	cis_eGENE	eqtl_бета	eqtl_p	приоритет
											6, 0.126970 25442693 9	61, 0.046936 06576706 77	
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10238 2648	rs556646 18	0.09464	A	6864	0.926	10301621 6	по ходу транскрипции	IL1RL1	- 0.055883 857	0.041785 706	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10239 9158	rs621527 14	0.09558	G	6864	1.148	10303272 6	межгенное	IL1R1, IL18RAP, RPL31, IL1RL2, RPL31	0.083853 43352003 65, 0.118117 25329138 ,- 0.231864 78857383 6, 0.170724 36416156 9,- 0.263402 64500044 6	0.003724 27407991 006, 0.020080 42083512 32, 0.023900 24043710 04, 0.025751 93290180 87, 0.033428 43922870 19	0, IL18R AP, 0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10233 1585	rs176963 76	0.09589	A	6864	1.134	10296515 3	интронное	IL1R1, IL1R2, IL1RL2	0.049683 04632082 74, 0.237344 37839605 6, 0.126970 25442693 9	0.040680 45960476 85, 0.043046 34381681 61, 0.046936 06576706 77	0, 0,0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_10234 6056	rs930885 7	0.09713	A	6863	1.079	10297962 4	интронное	IL1RL1	0.053336 426	0.042506 604	0

ФИГ. 10000000

Попу-ляция	ФЕНОТИП	Маркер	dbSNP	P_значение	A1	n_miss	OR_Z_V	пара осно-ваний_Ch2	snp_распо-ложение	cis_eGE_NE	eqtl_бета	eqtl_p	прио-ритет
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102294158	rs6543116	0.09726	A	6864	1.09	102927726	против хода транскрипции	NA	NA	NA	NA
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102341482	rs10173193	0.09821	A	6864	1.079	102975050	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352654	rs3771166	0.09821	A	6864	1.079	102986222	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
UC	UC по сравнению с контролями без IBD	imm_2_102352807	rs1974675	0.09821	A	6864	1.079	102986375	интронное	IL1RL1	0.053336426	0.042506604	0
неспеци-фический язвенный колит	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102329659	rs17696274	0.00171702	G	99	3.13526	102963227	интронное	NA	NA	NA	NA
неспеци-фический язвенный колит	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102376926	rs11465653	0.00215197	A	99	3.06842	103010494	интронное	NA	NA	NA	NA
неспеци-фический язвенный колит	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102379359	rs11465655	0.0131151	G	99	2.48063	103012927	интронное	NA	NA	NA	NA
неспеци-фический язвенный колит	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102384428	rs6736287	0.0131151	G	99	2.48063	103017996	межгенное	NA	NA	NA	NA
неспеци-фический язвенный колит	время до потери ответа на анти-TNF	imm_2_102386928	rs11891965	0.0131151	A	99	2.48063	103020496	межгенное	NA	NA	NA	NA