

Генетические факторы риска развития *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка

© О.В. РАШИНА, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения достигает 10%, причем язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) характерна для лиц в возрасте 55—70 лет. ЯБЖ является мультифакториальной патологией, в развитие которой большой вклад вносят наследственные факторы и инфекция *H. pylori*.

Цель исследования. Изучить роль полиморфных вариантов генов-кандидатов (rs2294008 гена *PSCA*, rs6136 гена *SELP*, rs505922, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RF00019*) в развитии *H. pylori*-позитивной ЯБЖ.

Материал и методы. В настоящем исследовании участвовали 98 больных *H. pylori*-позитивной ЯБЖ и 347 индивидуумов контрольной группы, оценка регуляторного потенциала отобранных для изучения SNPs проводилась с помощью интернет-ресурсов HaploReg v4.1, PolyPhen-2, GTEx Portal, генотипирование осуществлено молекулярно-генетическим методом с применением полимеразной цепной реакции. Анализ ассоциаций проведен методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей.

Результаты. Аллель С гена *SELP* (rs6136) является генетическим фактором риска развития *H. pylori*-позитивной ЯБЖ (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,02—2,71; $p=0,041$; $p_{perm}=0,042$). Полиморфизм rs6136 имеет выраженный регуляторный потенциал, является несинонимичным, рискован в отношении развития *H. pylori*-позитивной ЯБЖ аллель С rs6136 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *F5* и снижением альтернативного сплайсинга гена *BLZF1*.

Выводы. Генетическим фактором риска развития *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка является аллель С гена *SELP* (rs6136).

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, факторы риска, генотип.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рашина О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1182-4908>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Рашина О.В. — e-mail: helga-witch@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рашина О.В., Чурносков М.И. Генетические факторы риска развития *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(1):14–20. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231201114>

Host genetic polymorphisms as risk factors for *H. pylori*-positive peptic ulcer

© О.В. RASHINA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Peptic ulcer disease (PUD) affects 10% of the adult population and is more common in individuals between the ages of 55 and 70. PUD is a multifactorial pathology in which hereditary factors and *H. pylori* infection make a large contribution.

Objective. To study the role of genetic variants of candidate genes (rs2294008 of the *PSCA* gene, rs6136 of the *SELP* gene, rs505922, rs8176720, rs2519093, rs507666 of the *ABO* gene, rs651007, rs579459, and rs649129 of the *ABO/RF00019* gene) in the development of *H. pylori*-positive PUD.

Materials and methods. In the current study, there were 347 individuals in the control group and 98 patients with *H. pylori*-positive PUD. The assessment of the regulatory potential of the SNPs selected for study was carried out using the Internet resources HaploReg v. 4.1, PolyPhen-2, and GTEx Portal, and genotyping was carried out by the polymerase chain reaction (PCR). The logistic regression method was used for association analysis (allelic, additive, dominant, and recessive genetic models).

Results. The C allele of the *SELP* gene (rs6136) is a genetic risk factor for the development of *H. pylori*-positive PUD (OR=1.66; 95% CI=1.02—2.71; $p=0.041$; $p_{perm}=0.042$). The rs6136 polymorphism is non-synonymous and has a strong regulatory potential. The rs6136 allele C, which raises the chance of developing *H. pylori*-positive PUD, is linked to increased *F5* gene expression and decreased *BLZF1* gene alternative splicing.

Conclusions. The C allele of the *SELP* gene (rs6136) is a genetic risk factor for the development of *H. pylori*-positive PUD.

Keywords: Single nucleotide polymorphism, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, risk factors, genotype.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rashina O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1182-4908>Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>Corresponding author: Rashina O.V. — e-mail: helga-witch@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rashina OV, Churnosov MI. Host genetic polymorphisms as risk factors for *H. pylori*-positive peptic ulcer. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2023;12(1):14–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2023120114>

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. По различным оценкам, распространенность указанной патологии среди взрослого населения достигает 10% [2–5].

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) характерна для лиц от 55 до 70 лет [5]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) являются основными факторами, нарушающими устойчивость слизистой оболочки к повреждениям [6]. Наиболее агрессивными признаны штаммы *H. pylori*, имеющие гены цитотоксичности: *cytotoxin-associated gene A* (*CagA*) и *vacuolating-associated cytotoxin A* (*VacA*). Преодолевая слой надэпителиальной слизи с помощью фермента муциназа и движения жгутиков, *H. pylori* достигает эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и вызывает их повреждение посредством развития воспалительной реакции с участием молекулы клеточной адгезии [6–9]. А в связи с тем, что наследственная предрасположенность — один из дополнительных этиологических факторов развития ЯБ [1, 10], генетические детерминанты указанных молекул представляют интерес для их изучения в качестве генов-кандидатов заболевания.

По результатам полногеномных исследований установлено более 20 полиморфных локусов, которые влияют на уровень молекул клеточной адгезии в крови, в том числе полиморфные варианты генов *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs8176746, rs2519093, rs649129, rs507666, rs8176720) и *SELP* (rs6136) [11–20].

Непосредственно по изучению генетических факторов развития ЯБ проведено только два GWAS-исследования [21, 22], установивших важную роль 10 локусов 8 генов в развитии заболевания: *PSCA* (rs2294008, rs2976388), *ABO* (rs505922, rs687621), *MUC6* (rs78459074), *FUT2* (rs681343), *CCKBR* (rs10500661), *MUC1* (rs147048677), *GAST* (rs34074411), *CDX2* (rs9581957). Репликативные исследования проведены лишь для двух локусов из указанных SNPs (rs2294008, rs505922) [23–25], причем с ЯБЖ ассоциирован только полиморфный вариант rs2294008 [23], в описанных исследованиях

участвовали японцы, испанцы и британцы. Ассоциативные исследования широкого спектра генов-кандидатов язвенной болезни также немногочисленны, а представленные в них результаты зачастую неоднозначные и противоречивые [26–37].

Указанные факторы диктуют необходимость проведения дальнейшего изучения GWAS-значимых для ЯБ однонуклеотидных замен в генетико-эпидемиологических исследованиях российских популяций, а также поиск других генов-кандидатов, вовлеченных в развитие заболевания. В связи с этим, исходя из роли молекул клеточной адгезии в патогенезе ЯБ, генетические детерминанты последних представляют интерес для изучения их роли в подверженности к заболеванию.

Цель исследования — изучить роль полиморфных вариантов генов-кандидатов (rs2294008 гена *PSCA*, rs6136 гена *SELP*, rs505922, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RF00019*) в развитии *H. pylori*-позитивной ЯБЖ.

Материал и методы

Выборка состояла из 98 больных *H. pylori*-позитивной ЯБЖ и 347 индивидуумов контрольной группы, прошедших клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (эзофагогастроуденоскопия с биопсией) в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород). Обследование на наличие *H. pylori*-инфекции проведено с помощью иммуноферментного анализа крови и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Все обследуемые лица принадлежат к русской национальности, являются коренными жителями Центрального Черноземья России и не состоят в родстве друг с другом. Обследованы 62 женщины и 36 мужчин с *H. pylori*-позитивной ЯБЖ, средний возраст составил 53 года. Контрольная группа состояла из 230 женщин и 117 мужчин, средний возраст которых — 48 лет. Каждым участником подписано информированное добровольное согласие на включение его в исследование.

Следует отметить, что 9 полиморфных локусов, отобранных для настоящего исследования, показали выраженный регуляторный потенциал согласно интернет-ресурсам *HaploReg v4.1*, *GTE Portal*

и PolyPhen-2. По данным полногеномных исследований, из них 2 полиморфных варианта ассоциированы с ЯБ (rs2294008, rs505922) [21], 7 локусов ассоциированы с уровнем молекул клеточной адгезии в сыворотке крови (rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) [11–20]. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad), использованы наборы реагентов, подготовленные ООО «Тест-Ген» (Россия). При популяционно-генетическом исследовании указанных SNPs определено соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому (закон Харди–Вайнберга), частота минорного аллеля по каждому из изучаемых локусов была больше 5%.

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов *H. pylori*-позитивной ЯБЖ проведен с помощью программного обеспечения gPLINK v2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>) методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей. Оценка характера ассоциаций осуществлялась с помощью отношения шансов (ОШ или OR — odds ratio), а также его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Если ОШ >1, то однонуклеотидная замена определялась как рискованный фактор развития ЯБ, если ОШ <1, то как фактор пониженного риска развития заболевания. Проведен адаптивный пермутационный тест, результаты которого считались статистически значимыми при $p_{perm} < 0,05$.

Результаты

При популяционно-генетическом исследовании полиморфных вариантов генов-кандидатов в группе больных *H. pylori*-позитивной ЯБЖ и среди индивидуумов контрольной группы выполняется равновесие Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Частота минорных аллелей по всем изучаемым полиморфным вариантам была больше 5% (табл. 1).

Поиск ассоциаций аллелей изучаемых полиморфных локусов с развитием заболевания выявил, что фактором риска развития ЯБЖ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, является аллель С гена *SELP* (rs6136) (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71; $p=0,041$; $p_{perm}=0,042$; $N_{perm}=448$) (табл. 2). При изучении ассоциаций с заболеванием выбранных полиморфных локусов в рамках трех генетических моделей с учетом ковариат значимые ассоциации не выявлены (табл. 3).

Обсуждение

Согласно полногеномным исследованиям, полиморфный локус rs6136 гена *SELP* связан с уровнем Р-селектина ($p=1 \times 10^{-25}$, $p=3 \times 10^{-105}$) [17, 18] и его растворенной формы ($p=4,05 \times 10^{-61}$) [14], который участвует в развитии воспалительного процесса.

Полиморфизм rs6136 гена *SELP* локализован на длинном плече хромосомы 1 (1q24.2). По данным интернет-ресурса HaploReg v4.1, указанный SNP расположен в области гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, а также в регионах гиперчувстви-

Таблица 1. Распределение SNPs у больных *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка и индивидуумов контрольной группы
Table 1. SNPs distribution in patients with *H. pylori*-positive PUD and control group

Хр	SNP	Минорный аллель	Частый аллель	Распределение генотипов*	H_o	H_e	P_{hwe}
Больные <i>H. pylori</i> -позитивной ЯБЖ							
1	rs6136	С	А	2/22/70	0,234	0,238	0,684
8	rs2294008	С	Т	27/46/25	0,469	0,500	0,548
9	rs8176720	С	Т	17/38/37	0,413	0,476	0,196
9	rs2519093	Т	С	6/29/60	0,305	0,338	0,362
9	rs505922	С	Т	11/50/29	0,556	0,480	0,188
9	rs507666	Т	С	0/7/85	0,076	0,073	1,000
9	rs651007	Т	С	7/34/54	0,358	0,378	0,592
9	rs579459	С	Т	5/31/58	0,330	0,341	0,763
9	rs649129	Т	С	6/30/57	0,323	0,350	0,550
Контрольная группа							
1	rs6136	С	А	2/19/95	0,164	0,179	0,301
8	rs2294008	Т	С	31/66/20	0,564	0,496	0,191
9	rs8176720	С	Т	13/60/41	0,526	0,470	0,237
9	rs2519093	Т	С	5/31/79	0,270	0,293	0,351
9	rs505922	С	Т	10/54/46	0,491	0,446	0,393
9	rs507666	Т	С	1/5/106	0,045	0,061	0,092
9	rs651007	Т	С	6/35/74	0,304	0,325	0,564
9	rs579459	С	Т	5/39/71	0,339	0,335	1,000
9	rs649129	Т	С	5/38/71	0,333	0,332	1,000

Примечание. * — количество гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю; H_o — наблюдаемая гетерозиготность; H_e — ожидаемая гетерозиготность; ЯБЖ — язвенная болезнь желудка.

Note. * — the number of homozygotes for the minor allele / heterozygotes / homozygotes for the common allele; H_o — observed heterozygosity, H_e — expected heterozygosity.

Таблица 2. Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов с *H. pylori*-позитивной язвенной болезнью желудка
Table 2. Associations polymorphic variants alleles of candidate genes with *H. pylori*-positive PUD

Хр	SNP	Ген	Минорный аллель	Частота минорного аллеля		ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
				больные ЯБЖ	контрольная группа		
1	rs6136	<i>SELP</i>	C	0,138	0,088	1,66 (1,02—2,71)	0,041
8	rs2294008	<i>PSCA</i>	C	0,510	0,470	1,18 (0,86—1,62)	0,317
9	rs8176720	<i>ABO</i>	C	0,391	0,376	1,07 (0,76—1,49)	0,700
9	rs2519093	<i>ABO</i>	T	0,216	0,195	1,13 (0,76—1,68)	0,533
9	rs505922	<i>ABO</i>	C	0,400	0,385	1,07 (0,76—1,49)	0,709
9	rs507666	<i>ABO</i>	T	0,038	0,054	0,69 (0,30—1,58)	0,380
9	rs651007	<i>ABO</i>	T	0,253	0,226	1,16 (0,80—1,68)	0,438
9	rs579459	<i>ABO</i>	C	0,218	0,224	0,97 (0,66—1,43)	0,874
9	rs649129	<i>ABO</i>	T	0,226	0,227	0,99 (0,67—1,46)	0,963

Примечание. ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал, *p* — уровень значимости. ЯБЖ — язвенная болезнь желудка. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Note. OR — odds ratio, 95% CI — 95% confidence interval, *p* — significance level. ЯБЖ — gastric ulcer. Statistically significant results are highlighted in bold.

Таблица 3. Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов с *H. pylori*-позитивной язвенной болезнью желудка (аддитивная, доминантная, рецессивная генетические модели)

Table 3. Associations of polymorphic variants alleles of candidate genes with *H. pylori*-positive PUD (additive, dominant, recessive genetic models)

Хр	SNP	Ген	MAF	<i>n</i>	Аддитивная модель			Доминантная модель			Рецессивная модель					
					ОШ	95% ДИ		<i>p</i>	ОШ	95% ДИ		<i>p</i>	ОШ	95% ДИ		<i>p</i>
						L95	U95			L95	U95			L95	U95	
1	rs6136	<i>SELP</i>	C	440	1,57	0,96	2,55	0,073	1,70	0,98	2,96	0,061	1,52	0,27	8,57	0,636
8	rs2294008	<i>PSCA</i>	C	445	1,22	0,88	1,68	0,238	1,17	0,69	1,97	0,561	1,44	0,86	2,44	0,169
9	rs8176720	<i>ABO</i>	C	430	1,05	0,74	1,48	0,796	0,86	0,53	1,39	0,533	1,55	0,83	2,90	0,172
9	rs2519093	<i>ABO</i>	T	438	1,19	0,80	1,76	0,386	1,19	0,73	1,93	0,494	1,52	0,56	4,12	0,413
9	rs505922	<i>ABO</i>	C	424	1,15	0,80	1,64	0,460	1,34	0,81	2,22	0,260	0,94	0,46	1,93	0,868
9	rs507666	<i>ABO</i>	T	425	0,75	0,32	1,72	0,494	0,77	0,32	1,85	0,562	0,73	0,45	1,21	0,226
9	rs651007	<i>ABO</i>	T	436	1,18	0,81	1,70	0,384	1,24	0,78	1,99	0,366	1,19	0,48	2,96	0,703
9	rs579459	<i>ABO</i>	C	434	1,01	0,68	1,50	0,964	0,99	0,62	1,60	0,981	1,10	0,39	3,11	0,863
9	rs649129	<i>ABO</i>	T	436	1,01	0,69	1,48	0,953	1,00	0,62	1,62	0,986	1,06	0,41	2,76	0,909

Примечание. Результаты получены с учетом коррекции на ковариаты; MAF — минорный аллель; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; L95 — нижняя граница 95% ДИ; U95 — верхняя граница 95% ДИ; *p* — уровень статистической значимости.

Note. Results adjusted for covariates; MAF, minor allele; OSH — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; L95 — lower limit of 95% CI; U95 — upper limit of 95% CI; *p* — the level of statistical significance.

тельности к ДНКазе в одной ткани, в области связывания с регуляторными белками NFKB, EBF1, PAX5N19, приводит к замене одной аминокислоты на другую в кодируемой полипептидной цепи (миссенс-мутация). Предикторный потенциал указанной замены T756P (замена треонина на пролин в положении 756) оценен с помощью программного обеспечения PolyPhen-2 и обозначен как «POSSIBLY DAMAGING» (вероятно патогенный), score=0,758, чувствительность=0,85, специфичность=0,92.

Аллель A rs6136 связан со снижением экспрессии гена *F5* в двух тканях (цельная кровь: $p=7,7e^{-7}$, NES=−0,19; слизистая оболочка пищевода: $p=0,00019$, NES=−0,28) и повышением альтернативного сплайсинга гена *BLZF1* в пищеводе ($p=0,0000066$, NES=0,36, Intron ID:169368362:169369473:clu_52454) (GTEx Portal). Следовательно, рисковый в отношении развития *H. pylori*-позитивной ЯБЖ аллель C rs6136 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *F5* и снижением альтернативного сплайсинга гена *BLZF1*. Полиморфный

локус rs6136 гена *SELP* имеет один сильно сцепленный ($r^2 \geq 0,8$) с ним генетический вариант (rs9332575 гена *F5*), аллель T которого также оказывает влияние на экспрессию гена *F5* в двух тканях (цельная кровь: $p=8,3e^{-7}$, NES= -0,18; слизистая оболочка пищевода: $p=0,00014$, NES= -0,28) и альтернативный сплайсинг гена *BLZF1* в пищеводе ($p=0,000013$, NES=0,34, Intron ID:169368362:169369473:clu_52454) (GTEx Portal).

Белковый продукт гена *SELP* (P-селектин) относится к молекулам клеточной адгезии, находится в альфа-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля—Паладе эндотелиальных клеток, является кальций-зависимым рецептором миелоидных клеток, опосредует взаимодействие активированных эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами, участвует в развитии воспаления [38, 39]. Исходя из того, что при ЯБ и наличии *H. pylori* наблюдается хронический воспалительный процесс, можно предположить, что данный селектин вносит значительный вклад в этиопатогенез *H. pylori*-позитивной ЯБЖ [8].

Ген *F5* кодирует кофактор, играющий центральную роль в регуляции гемостаза. Совместно с активированным X фактором свертывания крови участвует в превращении протромбина в тромбин [38, 39]. По данным литературы, развитию язвенного дефекта способствует нарушение адекватного кровообращения слизистой оболочки желудка, последующее

образование пристеночных тромбов в микрососудах и развитие ишемии [40]. Этим также можно объяснить повышенный риск развития *H. pylori*-позитивной ЯБЖ, так как аллель C rs6136 повышает экспрессию гена *F5* в органах пищеварительной системы.

Продукт гена *BLZF1* необходим для транспорта протеинов из эндоплазматической сети через аппарат Гольджи на поверхность клетки. [38, 39]. Возможно, при детерминации аллелем C rs6136 снижения альтернативного сплайсинга гена *BLZF1* в органах пищеварительной системы уменьшается секреция факторов защиты слизистой оболочки желудка (гликопротеинов), что создает предпосылки к развитию заболевания.

Выводы

Аллель C гена *SELP* (rs6136) является генетическим фактором риска развития *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,02—2,71; $p=0,041$; $p_{perm}=0,042$; $N_{perm}=448$). Полиморфизм rs6136 имеет выраженный регуляторный потенциал, является несинонимичным, рискованным в отношении развития *H. pylori*-позитивной язвенной болезни желудка аллель C rs6136 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *F5* и снижением альтернативного сплайсинга гена *BLZF1*.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Чурносов М.И.
Сбор и обработка материала — Рашина О.В.
Статистический анализ данных — Рашина О.В.
Написание текста — Рашина О.В., Чурносов М.И.
Редактирование — Рашина О.В., Чурносов М.И.

Authors contribution:

Study design and concept — Churnosov M.I.
Data collection and processing — Rashina O.V.
Statistical analysis — Rashina O.V.
Text writing — Churnosov M.I., Rashina O.V.
Editing — Churnosov M.I., Rashina O.V.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70.
- Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, Korolev MP, Andreev DN, Baranskaya EK, Burkov SG, Derinov AA, Efetov SK, Lapina TL, Pavlov PV, Pirogov SS, Tkachev AA, Trukhmanov AS, Fedorov ED, Sheptulin AA. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(1):49-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic Ulcer Disease. *American Family Physician*. 2007;76(7):1005-1012.
- Feldmal M, Friedman LS, Brandt J, eds. *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
- Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
- McQuaid KR. Peptic ulcer disease. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2020*. 59th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
- Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Veev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):179. <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>
- Dhar P, Nq GZ, Sutton P. How host regulation of Helicobacter pylori-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and

- gastric cancer. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016;311(3):514-520.
https://doi.org/10.1152/ajpgi.00146.2016
8. Galustian C, Elviss N, Chart H, Owen R, Feizi T. Interactions of the gastrotropic bacterium *Helicobacter pylori* with the leukocyte-endothelium adhesion molecules, the selectins — a preliminary report. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003;36(3):127-134.
https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00021-X
 9. Рашина О.В., Чурносос М.И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (8):154-159.
Rashina OV, Churnosov MI. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):154-159. (In Russ.).
https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159
 10. Курамшина О.А., Крюкова А.Я. Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально-личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность. *Фундаментальные исследования*. 2011;11:53-56.
Kuramshina OA, Kryukova AY. Clinical and endoscopic characteristics and emotional and personal sphere of patients with duodenal ulcer with hereditary predisposition. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;11:53-56. (In Russ.).
 11. Paré G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RY, Rifai N, Badola S, Miletich JP, Ridker PM. Novel Association of ABO Histo-Blood Group Antigen with Soluble ICAM-1: Results of a Genome-Wide Association Study of 6578 Women. *PloS Genetics*. 2008;4(7):e1000118.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000118
 12. Paré G, Ridker PM, Rose L, Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Benjamin EJ, Shiffman D, Parker AN, Chasman DI. Genome-Wide Association Analysis of Soluble ICAM-1 Concentration Reveals Novel Associations at the NFKB1K, PNPLA3, RE-LA, and SH2B3 Loci. *PloS Genetics*. 2011;7(4):e1001374.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001374
 13. Paterson AD, Lopes-Virella MF, Waggott D, Boright AP, Hosseini SM, Carter RE, Shen E, Mirea L, Bharaj B, Sun L, Bull SB; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Genome-Wide Association Identifies the ABO Blood Group as a Major Locus Associated With Serum Levels of Soluble E-Selectin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(11):1958-1967.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192971
 14. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, Bis JC, Hoogeveen RC, Schnabel RB, Nambi V, Bretler M, Smith NL, Peters A, Lu C, Tracy RP, Aleksic N, Heeriga J, Keaney JF Jr, Rice K, Lip GY, Vasan RS, Glazer NL, Larson MG, Uitterlinden AG, Yamamoto J, Durda P, Haritunians T, Psaty BM, Boerwinkle E, Hofman A, Koenig W, Jenny NS, Witteman JC, Ballantyne C, Benjamin EJ. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1863-1872.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddq061
 15. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, Girmann CJ, Laurie CC, Mirel DB, Hunter DJ, Rimm E, Hu FB. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1856-1862.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddq057
 16. Enroth S, Johansson A, Enroth SB, Gyllensten U. Strong effects of genetic and lifestyle factors on biomarker variation and use of personalized cutoffs. *Nature Communications*. 2014;5:4684.
https://doi.org/10.1038/ncomms5684
 17. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, Cotton RJ, Engelke R, Raffler J, Sarwath H, Thareja G, Wahl A, DeLisle RK, Gold L, Pezer M, Lauc G, El-Din Selim MA, Mook-Kanamori DO, Al-Dous EK, Mohamoud YA, Malek J, Strauch K, Grallert H, Peters A, Kastenmüller G, Gieger C, Graumann J. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nature Communications*. 2017;8:14357.
https://doi.org/10.1038/ncomms14357
 18. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J, Burgess S, Jiang T, Paige E, Surendran P, Oliver-Williams C, Kamat MA, Prins BP, Wilcox SK, Zimmerman ES, Chi A, Bansa N, Spain SL, Wood AM, Morrell NW, Bradley JR, Janjic N, Roberts DJ, Ouwehand WH, Todd JA, Soranzo N, Suhre K, Paul DS, Fox CS, Plenge RM, Danesh J, Runz H, Butterworth AS. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73-79.
https://doi.org/10.1038/s41586-018-0175-2
 19. Emilsson V, Ilkov M, Lamb JR, Finkel N, Gudmundsson EF, Pitts R, Hoover H, Gudmundsdottir V, Horman SR, Aspelund T, Shu L, Trifonov V, Sigurdsson S, Manolescu A, Zhu J, Olafsson Ö, Jakobsdottir J, Lesley SA, To J, Zhang J, Harris TB, Launer LJ, Zhang B, Eiriksdottir G, Yang X, Orth AP, Jennings LL, Gudnason V. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769-773.
https://doi.org/10.1126/science.aaq1327
 20. Sliz E, Kalaja M, Ahola-Olli A, Raitakari O, Perola M, Salomaa V, Lehtimäki T, Karhu T, Viinamäki H, Salmi M, Santalahti K, Jalkanen S, Jokelainen J, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Männikkö M, Herzig KH, Järvelin MR, Sebert S, Kettunen J. Genome-wide association study identifies seven novel loci associating with circulating cytokines and cell adhesion molecules in Finns. *Journal of Medical Genetics*. 2019;56:607-616.
https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105965
 21. Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tajima K, Kamatani N, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012; 4(44):430-436.
https://doi.org/10.1038/ng.1109
 22. Wu Y, Murray GK, Byrne EM, Sidorenko J, Visscher PM, Wray NR. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nature Communications*. 2021;12:1146.
https://doi.org/10.1038/s41467-021-21280-7
 23. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tanaka H, Yatabe Y, Yamao K, Kamatani N, Tajima K, Nakamura Y, Matsuda K. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(5):0063698.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063698
 24. García-González MA, Bujanda L, Quintero E, Santolaria S, Benito R, Strunk M, Sopeña F, Thomson C, Pérez-Aisa A, Nicolás-Pérez D, Hijona E, Carrera-Lasfuentes P, Piazuelo E, Jiménez P, Espinel J, Campo R, Manzano M, Geijo F, Pellise M, Zaballa M, González-Huix F, Espinós J, Titó L, Barranco L, Pazo-Cid R, Lanás A. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer*. 2015;137(6):1362-1373.
https://doi.org/10.1002/ijc.29500
 25. Usui Y, Matsuo K, Oze I, Ugai T, Koyanagi Y, Maeda Y, Ito H, Hishida A, Takeuchi K, Tamura T, Tsukamoto M, Kadomatsu Y, Hara M, Nishida Y, Shimoshikiryō I, Takezaki T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Suzuki S, Watanabe M, Nakagawa-Senda H, Mikami H, Nakamura Y, Arisawa K, Uemura H, Kuriki K, Takashima N, Kadota A, Ikezaki H, Murata M, Nakatochi M, Momozawa Y, Kubo M, Wakai K. Impact of PSCA polymorphism on the risk of duodenal ulcer. *Journal of Epidemiology*. 2021;31(1):12-20.
https://doi.org/10.2188/jea.JE20190184
 26. Dvornyk V, Ponomarenko I, Minyaylo O, Reshetnikov E, Churnosov M. Association of the functionally significant polymor-

- phisms of the MMP9 gene with *H. pylori*-positive gastric ulcer in the Caucasian population of Central Russia. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257060>
27. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase 9 gene are associated with duodenal ulcer in a Caucasian population of Central Russia. *Journal of King Saud University — Science*. 2022; 34(6): 102142. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102142>
 28. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
 29. Миняйло О.Н., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Гендерные особенности ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием язвенной болезни у населения Центрального Черноземья России. *Генетика*. 2021;57(10):1185-1193.
Minyaylo ON, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Gender-Specific Features of Associations of Polymorphism of Matrix Metalloproteinase Genes with the Development of Peptic Ulcer Disease in the Population of the Central Chernozem Region of Russia. *Genetica*. 2021;57(10):1185-1193. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0016675821100088>
 30. Миняйло О.Н. Распределение аллелей и гаплоглобная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(4):488-502.
Minyaylo ON. Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):488-502. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5>
 31. Рашина О.В., Чурносков М.И. Гены-кандидаты язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(2):52-57.
Rashina OV, Churnosov MI. Peptic ulcer candidate genes. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(2):52-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57>
 32. Mattar R, Marques SB, Dos Santos AF, do Socorro Monteiro M, Iriya K, Carrilho FJ. A possible role of IL-1RN gene polymorphism in the outcome of gastrointestinal diseases associated with *H. pylori* infection. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013;6:35-41. <https://doi.org/10.2147/CEG.S42260>
 33. Essadik A, Jouhadi H, Rhouda T, Nadifiyine S, Kettani A, Maachi F. Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha in Moroccan Patients with Gastric Pathology: New Single-Nucleotide Polymorphisms in TNF- α (-193) (G/A). *Mediators of Inflammation*. 2015;143941. <https://doi.org/10.1155/2015/143941>
 34. Pohjanen VM, Koivurova OP, Huhta H, Helminen O, Mäkinen JM, Karhukorpi JM, Joensuu T, Koistinen PO, Valtonen JM, Niemelä SE, Karttunen RA, Karttunen TJ. Toll-Like Receptor 4 Wild Type Homozygosity of Polymorphisms +896 and +1196 Is Associated with High Gastrin Serum Levels and Peptic Ulcer Risk. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131553>
 35. Tourani M, Habibzadeh M, Shokri-Shirvani J, Teymournejad O, Mostafazadeh A, Khafri S, Nouri HR. Shokri-Shirvani Association of Helicobacter pylori infection with Toll-like receptor-4 Thr399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2017;126(1):76-84. <https://doi.org/10.1111/apm.12779>
 36. Mirkamandar E, Nemati M, Hayatbakhsh MM, Bassagh A, Khosravimashizi A, Jafarzadeh A. Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene (rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(3):283-291. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17484>
 37. Trejo-de la O A, Torres J, Sánchez-Zauco N, Pérez-Rodríguez M, Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, Maldonado-Bernal C. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immunity*. 2015;21(7):706-713. <https://doi.org/10.1177/1753425915587130>
 38. *GeneCards: The Human Gene Database*. Accessed July 22, 2022. <https://www.genecards.org>
 39. *OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Accessed July 22, 2022. <https://www.omim.org>
 40. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;4(52):197-204.
Litovskij IA, Gordienko AV. Discussion issues of the pathogenesis of gastroduodenal ulcers. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2015;4(52):197-204. (In Russ.).

Поступила 02.10.2022

Received 02.10.2022

Принята к печати 18.01.2023

Accepted 18.01.2023