

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-102-109>

Вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов в развитие язвенной болезни желудка*

Рашина О. В., Чурносов М. И.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия

Для цитирования: Рашина О. В., Чурносов М. И. Вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов в развитие язвенной болезни желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 102–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-102-109

✉ **Для переписки:**
Рашина
Ольга Викторовна
helga-witch@yandex.ru

Рашина Ольга Викторовна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, заслуженный работник высшей школы РФ

Резюме

* **Иллюстрации**
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. I).

Введение: язвенная болезнь встречается у 5–10% взрослого населения, характеризуется высоким процентом осложнений, что представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Вклад наследственных факторов в этиопатогенез заболевания оставляет 5,5–50%.

Цель исследования: изучить вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) в развитие язвенной болезни желудка (ЯБЖ).

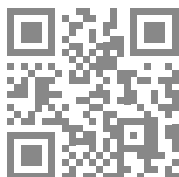
Материалы и методы: выборка составила 217 больных ЯБЖ и 347 индивидуумов контрольной группы, регуляторный потенциал полиморфных локусов оценивался с помощью онлайн-баз данных, генотипирование проводилось методом ПЦР. Изучение SNP×SNP взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ЯБЖ, было проведено с помощью модификации метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) — Model-Based-MDR (MB-MDR), Визуализация данных осуществлялась в виде дендрограммы и графа с помощью программного обеспечения MDR (v. 3.0.2).

Результаты: все 9 изученных SNPs в составе 10 значимых моделей интерлокусных взаимодействий участвуют в формировании ЯБЖ. В наибольшее количество моделей входят rs8176720 гена *ABO* и rs2294008 гена *PSCA*. Данные полиморфные варианты обладают выраженным регуляторным потенциалом во многих органах (тканях), в т.ч. в органе-мишени ЯБЖ (желудке).

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, SNP×SNP взаимодействия, межгенные взаимодействия, полиморфные варианты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EMYEBA





Contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes to the development of a gastric ulcer*

O. V. Rashina, M. I. Churnosov

Belgorod National Research University, 85, Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: Rashina O. V., Churnosov M. I. Contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes to the development of a gastric ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 102–109. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-102-109

✉ **Corresponding author:**

Olga V. Rashina

helga-witch@yandex.ru

Olga V. Rashina, a graduate student of the department of medical and biological sciences

Mikhail I. Churnosov, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of medical and biological sciences, Honoured Worker of the Higher School of the Russian Federation

Summary

Introduction: Peptic ulcer disease occurs in 5–10% of the adult population, and is characterized by a high percentage of complications, which is a serious medical and social problem. The contribution of hereditary factors to the etiopathogenesis of the disease leaves 5.5–50%. The aim of the study was to study the contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) to the development of gastric ulcer (GU).

Materials and methods: The sample consisted of 217 patients with GU and 347 individuals from the control group, the regulatory potential of polymorphic loci were evaluated using the online databases, and genotyping was performed by PCR. The study of SNP×SNP interactions of polymorphic variants of candidate genes associated with the development of GU was carried out using a modification of the MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) — Model-Based-MDR (MB-MDR) method, data visualization was carried out in the form of a dendrogram and graph using MDR software (v. 3.0.2).

Results: All 9 studied SNPs as part of 10 significant models of interlocus interactions are involved in the formation of GU. The largest number of models includes rs8176720 of the *ABO* gene and rs2294008 of the *PSCA* gene. These polymorphic variants have a pronounced regulatory potential in many organs (tissues), incl. in the target organ of GU (stomach).

Keywords: gastric ulcer, SNP×SNP interactions, intergenic interactions, polymorphic variants

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Введение

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) характеризуется образованием язв слизистой оболочки желудка в период обострения, является хроническим рецидивирующим заболеванием, а также представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1]. По данным зарубежных авторов, язвенная болезнь встречается от 5 до 10% взрослого населения, и каждый год регистрируется около 500000 новых случаев заболеваемости ЯБ [2–5]. Данные Федеральной службы государственной статистики России [6] свидетельствуют о 850,1 зарегистрированных случаев ЯБ на 100000 человек в 2018 году, в том числе впервые выявленных – 71,9, среди которых около 60% пациентов – лица трудоспособного возраста [7]. Локализация патологического процесса в желудке характерна для возрастной группы от 55 до 70 лет [5]. Осложнения встречаются у 10–20% больных ЯБ [8]. Из них наибольшую опасность

представляют перфорации и кровотечения в связи с тяжестью клинической картины и высокой частотой. Хотя кровотечения встречаются в 6 раз чаще, чем перфорации, именно последние являются наиболее частыми показаниями к экстренному оперативному вмешательству и примерно в 40% случаев они становятся причиной летальности при ЯБ [8, 9].

В этиопатогенезе ЯБЖ вовлечены множество внешних и внутренних факторов риска (неправильный режим употребления пищи, бесконтрольный прием антибиотиков, индуцирующий выживание самых агрессивных штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), частое применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), разрушающих защитный слой слизистой оболочки желудка, стрессовый фактор, курение, прием алкоголя и др.), так и наследственные факторы [4, 11–28]. По различным

данным, вклад наследственности в этиопатогенез заболевания составляет от 5,5 до 50% [29].

В настоящее время проведено лишь два полногеномных ассоциативных исследования ЯБ: [30, 31], в результате которых установлены значимые ассоциации с заболеванием 10 локусов 8 генов: *PSCA* (rs2294008, rs2976388), *ABO* (rs505922, rs687621), *MUC6* (rs78459074), *FUT2* (rs681343), *CCKBR* (rs10500661), *MUC1* (rs147048677), *GAST* (rs34074411), *CDX2* (rs9581957), причем в японской популяции была изучена роль rs2294008 и rs505922 только при развитии ЯБ двенадцатиперстной кишки. Репликативные исследования GWAS-значимых для ЯБ однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP) немногочисленны и проведены лишь для двух локусов (rs2294008, rs505922) [32–34], однако с ЯБЖ ассоциирован только полиморфный вариант rs2294008 [32]. Ассоциативные исследования ЯБЖ также немногочисленны, спектр изучаемых генов широкий, а результаты нередко неоднозначны и противоречивы.

Так как при ЯБЖ развивается хронический воспалительный процесс, в котором активно участвуют молекулы клеточной адгезии [35], генетические детерминанты последних представляют интерес для изучения в качестве генов-кандидатов заболевания. В настоящее время в результате

проведенных полногеномных исследований установлено более 20 полиморфных вариантов, вовлеченных в детерминацию уровня молекул клеточной адгезии. Во многих работах продемонстрирована значимая связь полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs176746, rs2519093, rs649129, rs507666) с уровнем селективных и других молекул адгезии в плазме крови [36–45]. Учитывая, что по данным полногеномных исследований обнаружены ассоциации rs505922 [30] и rs687621 [31] гена *ABO* и с риском развития ЯБ, можно предположить возможную связь между полиморфными вариантами, детерминирующими уровень молекул клеточной адгезии и, в том числе, расположенными в регионе гена *ABO*, с риском развития ЯБ. Данное предположение нуждается в подтверждении в генетико-эпидемиологических исследованиях ЯБ. Также необходимо проведение репликативных исследований GWAS-значимых для ЯБ полиморфных локусов в различных популяциях России, так как до настоящего времени эти исследования не проводились.

Цель исследования: изучить вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) в развитие ЯБЖ.

Материалы и методы

Выборка для исследования сформирована на базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Обследуемыми были неродственные индивидуумы русской национальности, являющиеся коренными жителями Центрального Черноземья РФ. Группа больных ЯБЖ составила 217 человек, из которых 149 женщин и 68 мужчин, средний возраст – 54 года. Контрольная группа (347 индивидуумов) состояла из 230 женщин и 117 мужчин, средний возраст обследуемых – 48 лет. Каждому участнику проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией). Каждый обследуемый давал добровольное информированное согласие на включение его в исследование. Всего для исследования было отобрано 9 полиморфных локусов, показавших выраженный регуляторный потенциал (оценивался с помощью онлайн-баз данных HaploReg v4.1, GTEx Portal и PolyPhen-2). Из них два локуса (rs2294008, rs505922) ассоциированы с развитием ЯБ по данным GWAS [30], семь локусов (rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) ассоциированы с уровнем молекул

клеточной адгезии в сыворотке крови по данным полногеномных исследований [36–45]. Генотипирование проводилось на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов, подготовленных ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Проведено популяционно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов-кандидатов ЯБЖ, определено соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга, рассчитаны частоты минорных аллелей по всем рассматриваемым локусам (больше 5%). Изучение SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием ЯБЖ, было проведено с помощью модификации метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) – Model-Based-MDR (MB-MDR). Построены двух-, трех- и четырехлокусные модели SNP×SNP взаимодействий, где были учтены ковариаты (возраст, пол, индекс массы тела). Визуализация межлокусных взаимодействий, ассоциированных с развитием ЯБЖ, определение их характера и силы осуществлялись в виде дендрограммы и графа с помощью программного обеспечения MDR (v. 3.0.2).

Результаты и обсуждение

При изучении SNP×SNP взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ЯБЖ, выявлено 10 значимых моделей: 2 двухлокусные, 2 трехлокусные, 6 четырехлокусных. Наибольшую значимость из них имеет четырехлокусная модель rs2294008 *PSCA* × rs505922 *ABO* × rs579459 *ABO* ×

rs8176720 *ABO* ($W_{max} = 22,22$). В состав всех 10-ти моделей входит rs8176720, в состав 9-ти из них входит rs2294008 (таблица 1).

Комбинации генотипов, ассоциированные с развитием ЯБЖ, представлены в таблице 2. Из них лишь 2 снижают риск, остальные 17 сочетаний

Таблица 1.

Статистические модели межлокусных взаимодействий, связанные с развитием ЯБЖ
Table 1. Statistical models of interlocus interactions associated with the development of GU

n	Статистические генетические модели	n(H)	β(H)	W(H)	n(L)	β(L)	W(L)	P _{perm}
2-х-локусные модели								
1	rs2294008 PSCA × rs8176720 ABO	2	0,900	10,98	0	NA	NA	0,016
2	rs8176720 ABO × rs6136 SELP	2	0,656	8,06	0	NA	NA	0,024
3-х-локусные модели								
3	rs2294008 PSCA × rs8176720 ABO × rs507666 ABO	3	0,936	13,34	0	NA	NA	0,006
4	rs2294008 PSCA × rs505922 ABO × rs8176720 ABO	4	1,142	15,08	0	NA	NA	0,020
4-х-локусные модели								
5	rs2294008PSCA × rs505922 ABO × rs579459 ABO × rs8176720 ABO	4	1,474	22,22	2	-0,992	7,15	0,006
6	rs2294008PSCA × rs505922 ABO × rs8176720 ABO × rs649129 ABO	4	1,444	21,16	2	-0,991	7,13	0,006
7	rs2294008PSCA × rs579459 ABO × rs8176720 ABO × rs507666 ABO	3	1,257	16,13	2	-0,962	6,67	0,012
8	rs2294008PSCA × rs505922ABO × rs8176720 ABO × rs2519093ABO	3	1,457	17,18	1	-1,901	3,22	0,022
9	rs2294008PSCA × rs505922 ABO × rs8176720 ABO × rs651007 ABO	3	1,544	18,17	2	-0,985	7,05	0,030
10	rs2294008 PSCA × rs505922 ABO × rs8176720 ABO × rs6136 SELP	4	1,562	15,72	0	NA	NA	0,052

Примечание:

получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты;
n(H) – количество значимых сочетаний генотипов, связанных с повышенным риском развития ЯБ
β(H) – коэффициент линейной регрессии для сочетаний генотипов, связанных с повышенным риском развития ЯБ
W(H) – статистика Вальда для сочетаний генотипов, связанных с повышенным риском развития ЯБ
n(L) – количество значимых сочетаний генотипов, связанных с пониженным риском развития ЯБ
β(L) – коэффициент линейной регрессии для сочетаний генотипов, связанных с пониженным риском развития ЯБ
W(L) – статистика Вальда для сочетаний генотипов, связанных с пониженным риском развития ЯБ
P_{perm} – уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста

Таблица 2.

Комбинации генотипов, ассоциированные с развитием ЯБЖ
Table 2. Combinations of genotypes associated with the development of GU

n модели	n комбинации	Комбинации генотипов	beta	p	Риск
Двухлокусные модели					
1	1	rs2294008 CC × rs8176720 TT	0,78	0,012	H
	2	rs2294008 CC × rs8176720 CC	1,06	0,042	H
2	3	rs8176720 CC × rs6136 AA	0,58	0,034	H
Трехлокусные модели					
3	4	rs2294008 CC × rs8176720 TT × rs507666 CC	0,72	0,023	H
	5	rs2294008 CC × rs8176720 CC × rs507666 CC	1,06	0,042	H
4	6	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 TT	0,95	0,026	H
Четырехлокусные модели					
5	7	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs579459 TC × rs8176720 TT	1,32	0,006	H
	8	rs2294008 CT × rs505922 TC × rs579459 TC × rs8176720 TT	-0,77	0,054	L
	9	rs2294008 CT × rs505922 CC × rs579459 TC × rs8176720 TC	1,71	0,012	H
6	10	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 TT × rs649129 CT	1,25	0,010	H
	11	rs2294008 CT × rs505922 TC × rs8176720 TT × rs649129 CT	-0,77	0,054	L
7	12	rs2294008 CT × rs505922 CC × rs8176720 TC × rs649129 CT	1,71	0,012	H
	13	rs2294008 CC × rs579459 TC × rs8176720 TT × rs507666 CC	1,40	0,003	H
8	14	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 TT × rs2519093 CT	1,32	0,006	H
	15	rs2294008 CT × rs505922 CC × rs8176720 TC × rs2519093 CT	1,56	0,024	H
9	16	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 TT × rs651007 CT	1,39	0,007	H
	17	rs2294008 CT × rs505922 CC × rs8176720 TC × rs651007 CT	1,71	0,012	H
10	18	rs2294008 CT × rs505922 CC × rs8176720 TC × rs6136 AA	1,32	0,038	H
	19	rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 CC × rs6136 AA	1,65	0,047	H

Примечание:

получены методом MB-MDR; beta – коэффициенты логистической регрессии для сочетаний генотипов;
p – уровень значимости; H – высокий риск; L – низкий риск

генотипов повышают риск развития ЯБЖ. Наиболее значимыми комбинациями являются: rs2294008 CC × rs579459 TC × rs8176720 TT × rs507666 CC (beta=1,40; p=0,003); rs2294008 CC × rs505922 TC × rs579459 TC × rs8176720 TT (beta=1,32; p=0,006); rs2294008 CC × rs505922 TC × rs8176720 TT × rs2519093 CT (beta=1,32; p=0,006).

Визуализация данных, полученных методом MB-MDR, была проведена в виде дендрограммы

и графа. На рисунке 1 (на цветной вклейке в журнал) представлена визуализация наиболее значимого четырехлокусного SNP×SNP взаимодействия, ассоциированного с ЯБЖ (rs2294008 PSCA × rs505922 ABO × rs579459 ABO × rs8176720 ABO). Дендрограмма показывает выраженные синергетические взаимодействия rs579459 гена ABO и rs505922 гена ABO, rs8176720 гена ABO и rs2294008 гена PSCA (рисунок 1А). Граф данного SNP×SNP

взаимодействия иллюстрирует 0,31% и 0,22% вклада в энтропию признака выраженных синергетических взаимодействий rs579459 гена *ABO* и rs505922 гена *ABO*, rs8176720 гена *ABO* и rs2294008 гена *PSCA* соответственно. Выраженные антагонистические взаимодействия представлены между rs2294008 гена *PSCA* и rs579459 гена *ABO* (-0,23%); между rs579459 гена *ABO* и rs8176720 гена *ABO* (-0,24%) (рисунок 1Б).

Дендрограмма взаимодействия всех 9-ти локусов генов-кандидатов, ассоциированных с ЯБЖ, показывает выраженное синергетическое взаимодействия между rs6136 гена *SELP* и rs8176720 гена *ABO*; выраженные антагонистические взаимодействия между rs649129 гена *ABO* и rs579459 гена *ABO*; rs649129, rs579459 и rs651007 гена *ABO*; rs507666 гена *ABO* и rs2294008 гена *PSCA* (рисунок 2). Наибольший вклад в энтропию признака вносит выраженное антагонистическое взаимодействие между rs579459 гена *ABO* и rs649129 гена *ABO* (-0,49%), главные эффекты принадлежат rs8176720 (0,66%) и rs2294008 (0,65%) (рисунок 3).

Далее был проведен биоинформатический анализ полиморфных вариантов, показавших наибольший вклад в развитие ЯБЖ (rs8176720, rs2294008).

Среди указанных полиморфных локусов, следует отметить выраженный регуляторный потенциал rs8176720. Данный SNP расположен на длинном плече хромосомы 9 (9q34.2) в эволюционно консервативном районе, в области гистонов, маркирующих энхансеры в 14 тканях, а также в сайтах повышенной чувствительности к ДНКазе в 8 тканях, синонимичен. Указанный полиморфный локус показывает свое регуляторное значение во многих органах (тканях), в том числе в мышечной оболочке желудка, слизистой и мышечной оболочках ДПК, толстой и тонкой кишке, пищеводе, нервной системе. Полиморфный локус rs8176720 связан с экспрессией гена *ABO* в 9 органах (тканях), в т.ч. в сигмовидной ($p=4,4e^{-8}$), поперечной ободочной кишке ($p=0,0000031$), надпочечниках ($p=0,0000018$). Семь сильно сцепленных с rs8176720 полиморфных вариантов влияют на экспрессию гена *ABO* в 14 органах (тканях), в т.ч. в пищеводе, толстой кишке и надпочечниках. Полиморфный вариант rs8176720 влияет на альтернативный сплайсинг 2 генов (*ABO*, *SURF4*) в 6 органах (тканях), в т.ч. слизистой оболочке пищевода (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811: clu_56031, $p=5,3e^{-11}$), подвздошной кишке (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811: clu_53509, $p=4,2e^{-8}$). Десять сцепленных с rs8176720 SNPs оказывают влияние на альтернативный сплайсинг генов *ABO* и *SURF4* в 6 органах (тканях), в т.ч. в пищеводе и тонкой кишке.

Согласно данным литературы, полногеномный поиск ассоциаций показал связь полиморфного локуса rs8176720 гена *ABO* с уровнем E-селектина ($p=6 \times 10^{-13}$) [42]. В свою очередь, течение ЯБЖ характеризуется наличием хронического воспалительного процесса, в том числе за счет связывания липополисахаридных лигандов гастротропной бактерии *H. pylori* с E-селектинами, экспрессирующимися на клетках эндотелия [35]. Таким образом, полученные нами результаты о роли rs8176720 гена

ABO в развитии ЯБЖ, согласуются с литературными данными.

Полиморфизм rs2294008 гена *PSCA* расположен на длинном плече хромосомы 8 (8q24.3) в эволюционно консервативном районе, в 5'-нетранслируемой области. Данные о локализации указанного генетического варианта в регионах гистоновых белков, маркирующих промоторы (в 4 тканях) и энхансеры (в 7 тканях), в областях гиперчувствительности к ДНКазе в 4 тканях, связывания с белком регуляции POL2 и регуляторного мотива CTCF свидетельствуют о значимых регуляторных эффектах указанного варианта в различных органах и тканях в т.ч. в тканях желудка (слизистая и мышечная оболочка), ДПК (мышечная оболочка), других органов пищеварительной системы (пищевод, тонкая и толстая кишка), нервной системы. Однонуклеотидная замена rs2294008 значимо играет роль в регуляции экспрессии 10 генов (*CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) в 46 органах (тканях), 9 из которых (*CTD-2292P10.4*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) экспрессируются в органах (тканях) пищеварительной системы: желудок (ген *LY6K*, NES=0,33, $p=0,0000033$; ген *LYNX1*, NES= -0,20, $p=0,0000037$; ген *PSCA*, NES=0,66, $p=8,9e^{-53}$; ген *THEM6*, NES=0,21, $p=2,2e^{-11}$), пищеводно-желудочный переход (ген *CTD-2292P10.4*, NES=0,35, $p=0,0000076$; ген *LYNX1*, NES= -0,32, $p=1,1e^{-10}$; ген *PSCA*, NES=0,35, $p=0,0000027$; ген *RP11-706C16.7*, NES= -0,35, $p=1,1e^{-8}$), слизистая и мышечная оболочки пищевода, подвздошная, сигмовидная и поперечная ободочная кишка; а также в различных органах центральной (структуры головного мозга) и периферической нервной системы, надпочечниках. Важно подчеркнуть, что rs2294008 влияет на экспрессию 4-х генов (*LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6*) в желудке.

Следует отметить, что наши данные полностью согласуются как с результатами ранее выполненного в японской популяции полногеномного исследования и установившего рисковое значение аллеля C rs2294008 для ЯБ ($OR=1,84$, $p=3,92 \times 10^{-33}$) [30], так и с репликативным исследованием, проведенными по этому локусу среди населения Японии для ЯБЖ (аллель C, $OR=1,13$, $p=5,85 \times 10^{-7}$) [32].

Ген *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты) экспрессируется в предстательной железе, мочевом пузыре, в некоторых других органах, а также в дифференцирующихся эпителиальных клетках желудка, кодирует гликозилфосфатидилинозитол – мембранный гликопротеин, играющий роль в пролиферации и обновлении клеток [30, 32]. За счет этого, в зависимости от уровня экспрессии, ген *PSCA* может участвовать в разнонаправленных процессах, происходящих в слизистой оболочке желудка: язвообразовании и малигнизации [30, 32–34]. Необходимо также отметить, что ген *PSCA* может выступать в качестве модулятора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и, следовательно, данный ген может влиять на вегетативную нервную систему и за счет этого также участвовать в развитии ЯБ [46, 47].

Роль других генов в патогенезе ЯБ можно объяснить их вовлеченностью в процессы роста клеток (*LY6K*, *SLURP1*, *LYPD2*) [46–48], действием в качестве модуляторов активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (*LYNX1*, *LY6D*, *SLURP1*, *LYPD2*) [46, 47], а также участием в посттрансляционной модификации GPI-заякоренных белков

(Гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки) (*PSCA*, *LY6K*, *LYPD2*, *LY6D*) [46]. Указанные белки играют роль в различных биологических процессах, в том числе в приеме и передаче сигналов, в клеточной адгезии и работе иммунной системы [49], что имеет значение в патогенезе ЯБ [35, 38, 39].

Выводы

Таким образом, все 9 изученных SNPs в составе 10 значимых моделей интерлокусных взаимодействий участвуют в формировании ЯБЖ. В наибольшее количество моделей входят rs8176720 гена

ABO и rs2294008 гена *PSCA*. Данные полиморфные варианты обладают выраженным регуляторным потенциалом во многих органах (тканях), в т.ч. в органе-мишени ЯБЖ (желудке).

Литература | References

- Vnutrenniye bolezni: uchebnik [Internal diseases: textbook]. Edd. by V. S. Moiseeva, A. I. Martynova, N. A. Mukhina, Moscow. GEOTAR-Media Publ, 2018, vol.2, 896 P. (in Russ.)
Внутренние болезни: учебник: в 2 т. под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, 3-е изд., перераб. и доп., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 2:896: ил.
- Ramakrishnan K., Salinas R. C. Peptic Ulcer Disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005–1012.
- Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. ed. by Feldmal M., Friedman L. S., Brandt L. J., Philadelphia. Saunders Elsevier, 2015, 2616 P.
- Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613–624. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32404–7.
- McQuaid K. R. Peptic ulcer disease. Current medical diagnosis and treatment. 2020.
- Zdravooohranenie v Rossii. [Healthcare in Russia], Moscow. Rosstat. 2019, 170 P. (in Russ.)
Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат., М., 2019:170
- Kolotilova M. L. Neurogenic-genetic theory of the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014, no 7–8, pp. 10–16. (In Russ.)
- Tarasconi A., Coccolini F., W. L. Biffl, Tomasoni M., et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(3). doi: 10.1186/s13017–019–0283–9.
- Joo M. K., Park C. H., Kim J. S., et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020;14(6):707–726. doi: 10.5009/gnl20246.
- Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Maev I. V., et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–6–40–54.
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Бурков С. Г., Калинин А. В., Ткачев А. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–6–40–54.
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P. V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
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. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
- Araujo M. B., Borini P., Guimaraes R. C. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(2):155–161. doi: 10.1590/s0004–28032014000200016.
- Herszenyi L., Juhasz M., Mihaly E., Tulassay Z. Peptic ulcer disease and stress. *Orvosi hetilap*. 2015;156(35):1426–1429. (In Hu.) doi: 10.1556/650.2015.30249.
- Chang Y. W., Non-*Helicobacter pylori*, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016;67(6):313–317. (In Ko.) doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.313.
- Dhar P., Nq G. Z., 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): G514–G520. doi: 10.1152/ajpgi.00146.2016.
- Shim Y. K., Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016;67(6):300–312. (In Ko.) doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
- Rashina O. V., Churnosov M. I. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 154–159. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-192–8–154–159.
Рашина О. В., Чурносов М. И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8): 154–159. doi:10.31146/1682–8658-ecg-192–8–154–159.

18. Minyaylo O. N. 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.) doi:10.18413/2658–6533–2020–6–4–0–5.
Миняйло О. Н. Распределение аллелей и гапоблочная 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. doi:10.18413/2658–6533–2020–6–4–0–5.
19. Rashina O.V., Churnosov M. I. Peptic ulcer candidate genes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 52–57. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-186–2–52–57.
Рашина О. В., Чурносов М. И. Гены-кандидаты язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;186(2): 52–57. doi:10.31146/1682–8658-ecg-186–2–52–57.
20. Dvornyk V., Ponomarenko I., Minyaylo O., Reshetnikov E., Churnosov M. Association of the functionally significant polymorphisms of the MMP9 gene with *H. pylori*-positive gastric ulcer in the Caucasian population of Central Russia. *PLoS One*. 2021 Sep 7;16(9): e0257060. doi:10.1371/journal.pone.0257060.
21. 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. *Sci Rep*. 2021 Jun 29;11(1):13515. doi:10.1038/s41598–021–92527-y.
22. Yegen B. C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(18):2034–2040. doi: 10.2174/1381612824666180510092303.
23. Kavitt R. T., Lipowska A. M., Anyane-Yebo A., Gralnek I. M. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447–456. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009.
24. Assefa B., Tadesse A., Abay Z., Abebe A., Tesfaye T., Tadesse M., Molla A. Peptic ulcer disease among dyspeptic patients at endoscopy unit, University of Gondar hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):164. doi: 10.1186/s12876–022–02245–6.
25. Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
26. 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.
27. Minyaylo O. N., Ponomarenko I. V., Churnosov M. I. 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. *Genetics*. 2021;57(10):1185–1193. (In Russ.) doi: 10.31857/S0016675821100088.
Миняйло О. Н., Пономаренко И. В., Чурносов М. И. Гендерные особенности ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием язвенной болезни у населения Центрального Черноземья России. *Генетика*. 2021;57(10):1185–1193. (In Russ.) doi: 10.31857/S0016675821100088.
28. Kuramshina O. A. Clinical-endoscopic characteristics and emotional-personal sphere of patients with peptic ulcer with hereditary predisposition. *Fundamental research*. 2011;11:53–56. (In Russ.)
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.
29. Tanikawa C., Urabe Y., Matsuo K., et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012;4(44):430–436. doi:10.1038/ng.1109.
30. Wu Y., Murray G. K., Byrne E. M., Sidorenko J., Visscher P. M., Wray N. R. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nature Communications*. 2021;12:1146. doi:10.1038/s41467–021–21280–7.
31. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M., et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0063698.
32. García-González M.A., Bujanda L., Quintero E., Santolaria S., et al. 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. doi: 10.1002/ijc.29500.
33. Usui Y., Matsuo K., Oze I., Ugai T., et al. Impact of PSCA polymorphism on the risk of duodenal ulcer. *Journal of epidemiology*. 2021;31(1):12–20. doi: 10.2188/jea.JE20190184.
34. 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, no36. pp.127–134. doi:10.1016/S0928–8244(03)00021-X.
35. Pare G., Chasman D. I., Kellogg M., Zee R. Y.L., Rifai N., Badola S., Miletich J. P., Ridker P. M. 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, Vol.8. doi:10.1371/journal.pgen.1000118.
36. Pare G., Ridker P. M., Rose L., Barbalic M., Dupuis J., Dehghan A., Bis J. C., Benjamin E. J., Shiffman D., Parker A. N., Chasman D. I. Genome-Wide Association Analysis of Soluble ICAM-1 Concentration Reveals Novel Associations at the NFKB1K, PNPLA3, RELA, and SH2B3 Loci. *PLoS Genetics*. 2011, Vol.7. doi:10.1371/journal.pgen.1001374.
37. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D., et al. Genome-Wide Association Identifies the ABO Blood Group as a Major Locus Associated With Serum Levels of Soluble E-Selectin and The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(11):1958–1967. doi:10.1161/ATVBAHA.109.192971.
38. Barbalic M., Dupuis J., Dehghan A., et al. Large-scale genomic studies reveal the central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 level. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1863–1872. doi:10.1093/hmg/ddq061.
39. Qi L., Cornelis M. C., Kraft P., et al. 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. doi:10.1093/hmg/ddq057.

40. Enroth S., Johansson A., Enroth S. B., Gyllenstein U. Strong effects of genetic and lifestyle factors on biomarker variation and use of personalized cutoffs. *Nature Communications*. 2014;5:4684. doi:10.1038/ncomms5684.
41. Suhre K., Arnold M., Bhagwat A. M., et al. Connecting genetic risk to disease endpoints through the human blood plasma proteome. *Nat Commun*. 2017, no8. doi:10.1038/ncomms14357.
42. Sun B. B., Maranville J. C., Peters J. E., et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73–79. doi:10.1038/s41586-018-0175-2.
43. Emilsson V., Ilkov M., Lamb J. R., et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769–773. doi:10.1126/science.aaq1327.
44. Sliz E., Kalaoja M., Ahola-Olli A., et al. Genome-wide association study identifies seven novel loci associating with circulating cytokines and cell adhesion molecules in Finns. *Med Genet*. 2019;56:607–616. doi:10.1136/jmed-genet-2018-105965.
45. GeneCards: The Human Gene Database: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.genecards.org>. (Дата обращения: 22.07.2022)
46. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.omim.org>. (Дата обращения: 22.07.2022).
47. Oguma J., Ozawa S., Sakakibara T., Kajiwara H., Nakamura N., Makuuchi H. Prognostic impact of LY6K and CDCA1 expression for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;14;5(2):194–203. doi: 10.1002/ags3.12415.
48. Sharonov G.V., Balatskaya M.N., Tkachuk V.A. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins as regulators of cortical cytoskeleton. *Biochemistry*. 2016;81(6):844–859. (In Russ.)
Шаронов Г. В., Балацкая М. Н., Ткачук В. А. Гликозилфосфатидилинозит-заякоренные белки как регуляторы примембранного цитоскелета. *Биохимия*. 2016;81(6):844–859.

К статье

Вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов в развитие язвенной болезни желудка (стр. 102–109)

To article

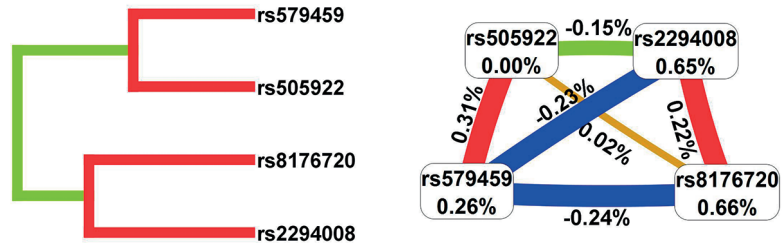
Contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes to the development of a gastric ulcer (p. 102–109)

Рисунок 1.

Дендрограмма (А) и граф (Б) наиболее значимого 4-х-локусного SNP×SNP взаимодействия, ассоциированного с ЯБЖ

Figure 1.

Dendrogram (A) and graph (B) of the most significant 4-locus SNP×SNP interaction associated with GU



Примечание:

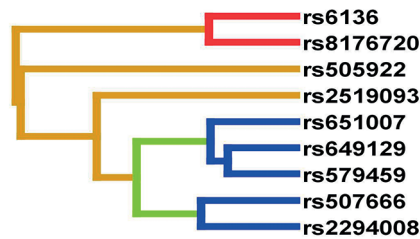
граф характеризует силу и направленность влияния полиморфных вариантов и их сочетаний на развитие ЯБ (% энтропии). При обозначении SNP указан rs. Красный и оранжевый цвета линий означают выраженное и умеренное (соответственно) синергетическое взаимодействие; коричневый указывает на независимый эффект; зеленый и синий – умеренное и выраженное (соответственно) антагонистическое взаимодействие

Рисунок 2.

Дендрограмма SNP×SNP взаимодействий 9-ти генов-кандидатов, ассоциированных с ЯБЖ (получен методом MDR).

Figure 2.

Dendrogram of SNP×SNP interactions of 9 candidate genes associated with GU (obtained by MDR method)

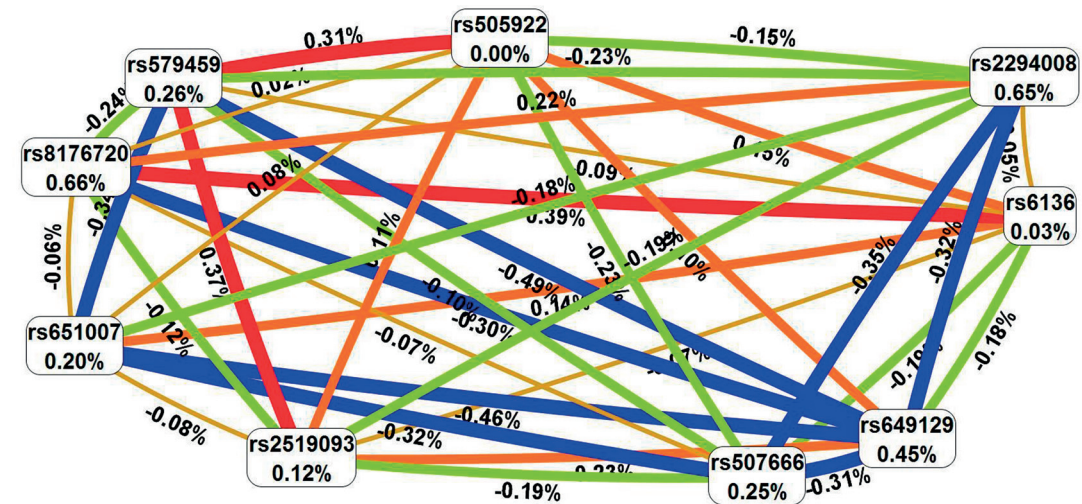


Примечание:

при обозначении SNP указан rs. Красный и оранжевый цвета линий означают выраженное и умеренное (соответственно) синергетическое взаимодействие; коричневый указывает на независимый эффект; зеленый и синий – умеренное и выраженное (соответственно) антагонистическое взаимодействие

Рисунок 3.

Граф SNP×SNP взаимодействий 9-ти генов-кандидатов, ассоциированных с ЯБЖ (получен методом MDR). Figure 3. Graph of SNP×SNP interactions of 9 candidate genes associated with GU (obtained by MDR method).



Примечание:

граф характеризует силу и направленность влияния полиморфных вариантов и их сочетаний на развитие ЯБ (% энтропии). Красный и оранжевый цвета линий означают выраженное и умеренное (соответственно) синергетическое взаимодействие; коричневый указывает на независимый эффект; зеленый и синий – умеренное и выраженное (соответственно) антагонистическое взаимодействие