

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-46-52>

## Влияние полиморфного локуса rs651007 гена *RF00019/ABO* на развитие *Helicobacter pylori*-негативной 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. Влияние полиморфного локуса rs651007 гена *RF00019/ABO* на развитие *Helicobacter pylori*-негативной язвенной болезни желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 46–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-46-52

✉ 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

**Введение:** Язвенная болезнь желудка — это хроническое заболевание с рецидивирующим течением. Морфологическим субстратом в периоды обострения являются язвы слизистой оболочки желудка. Язвенная болезнь имеет высокую распространенность среди взрослого населения и зачастую характеризуется осложненным течением. Наследственная предрасположенность наряду с другими внешними и внутренними факторами риска играет роль в этиопатогенезе заболевания.

**Цель исследования:** Оценить влияние полиморфных вариантов генов молекул клеточной адгезии на развитие *Helicobacter pylori*-негативной язвенной болезни желудка (ЯБЖ).

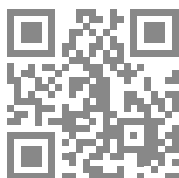
**Материалы и методы:** Обследовано 119 больных *Helicobacter pylori*-негативной ЯБЖ и 347 индивидуумов контрольной группы. Оценка регуляторного потенциала 7 полиморфных локусов генов молекул клеточной адгезии, патогенетически значимых для развития язвенной болезни желудка, (rs6136 гена *SELP*, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RF00019*) проводилась с помощью интернет-ресурсов HaploReg v4.1, PolyPhen-2, GTEx Portal. Образцы ДНК, выделенные из периферической крови, были генотипированы методом ПЦР. Анализ ассоциаций проводился методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделях.

**Результаты:** Аллель T гена *RF00019/ABO* (rs651007) является протективным фактором при развитии *H. pylori*-негативной ЯБЖ (OR=0,14). Указанный полиморфизм расположен в области гистонов, маркирующих промоторы, регионах гиперчувствительности к ДНКазе и регуляторном мотиве HNF4, связан с экспрессией генов *ABO* и *SURF1* и альтернативным сплайсингом генов *ABO* и *LCN1P1* в различных органах (тканях), в т.ч. в органах пищеварительной и нервной систем.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*-негативная язвенная болезнь желудка, полиморфные варианты, ассоциации

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SIFBGI





# Contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes to the development of 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 gastric ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 46–52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-46-52

✉ **Corresponding author:**

**Olga V. Rashina**

helga-witch

@yandex.ru

**Olga V. Rashina**, 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:** Gastric ulcer is a chronic disease with a recurrent course. The morphological substrate during periods of exacerbation are ulcers of the gastric mucosa. Peptic ulcer disease has a high prevalence among the adult population and is often characterized by a complicated course. Hereditary predisposition, along with other external and internal risk factors, plays a role in the etiopathogenesis of the disease.

**The aim of the study:** To evaluate the effect of polymorphic variants of cell adhesion molecule genes on the development of *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer (GU).

**Materials and methods:** 119 patients with *Helicobacter pylori*-negative GU and 347 individuals of the control group were examined. The regulatory potential of 7 polymorphic loci of genes of cell adhesion molecules pathogenetically significant for the development of gastric ulcer (rs6136 of the *SELP* gene, rs8176720, rs2519093, rs507666 of the *ABO* gene, rs651007, rs579459, rs649129 of the *ABO/RF0019* gene) was evaluated using the HaploReg v4.1, PolyPhen-2, GTEx Portal Internet resources. DNA samples isolated from peripheral blood were genotyped by PCR. The analysis of associations was carried out by the method of logistic regression in the framework of allelic, additive, dominant and recessive genetic models.

**Results:** The T allele of the *RF0019/ABO* gene (rs651007) is a protective factor in the development of *H. pylori*-negative GU (OR=0.14). This polymorphism is located in the region of histones marking promoters, regions of hypersensitivity to DNase and the HNF4 regulatory motif, is associated with the expression of the *ABO* and *SURF1* genes and alternative splicing of the *ABO* and *LCN1P1* genes in various organs (tissues), including in the organs of the digestive and nervous systems.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer, polymorphic variants, associations

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) – это хроническое заболевание с рецидивирующим течением. В периоды обострения морфологическим субстратом являются язвы слизистой оболочки желудка [1]. Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения находится в диапазоне от 5 до 10%, и каждый год число новых случаев заболеваемости язвенной болезнью достигает 500000 ЯБ [2–6]. ЯБЖ чаще встречается у лиц в возрасте 55–70 лет [5]. Самыми частыми и опасными осложнениями заболевания являются перфорации и кровотечения в связи с тяжестью клинической картины и высокой частотой. [7, 8].

В этиопатогенезе ЯБЖ вовлечены как внешние (стресс, курение, алкоголь, нарушение режима питания, прием лекарственных средств и др.), так и внутренние факторы риска (патология нервной и гуморальной регуляции, эндокринной системы и др.). Вклад наследственной предрасположенности (повышение чувствительности организма к действию других факторов риска) к развитию заболевания может достигать 50%. *H. pylori* также может играть роль в патогенезе язвенной болезни, однако не является ее причиной, т.к. инфицированность *H. pylori* среди населения составляет более 60%, а язвенной болезнью страдают лишь 10–15% [4, 9–25].

Количество полногеномных исследований язвенной болезни ограничено [26, 27], значимые ассоциации с заболеванием установлены для 10 локусов 8 генов: rs2294008 и rs2976388 (*PSCA*), rs505922 и rs687621 (*ABO*), rs78459074 (*MUC6*), rs681343 (*FUT2*), rs10500661 (*CCKBR*), rs147048677 (*MUC1*), rs34074411 (*GAST*), rs9581957 (*CDX2*). Необходимо отметить, что в Японии изучение полиморфных локусов rs2294008 и rs505922 проводилось только при ЯБ двенадцатиперстной кишки. Репликативные исследования GWAS-значимых для ЯБ SNPs также немногочисленны и проведены лишь для локусов rs2294008 *PSCA* и rs505922 *ABO* [28–30], однако с ЯБЖ ассоциирован только полиморфный вариант rs2294008 [28]. Результаты ассоциативных исследований ЯБЖ нередко неоднозначны и противоречивы, а спектр изучаемых генов широкий, что диктует необходимость дальнейшего изучения генов-кандидатов ЯБЖ в различных популяциях.

Развитие хронического воспалительного процесса является одним из основных характеристик течения ЯБЖ. В этом процессе активно участвуют

молекулы клеточной адгезии [31, 32], следовательно, их генетические детерминанты представляют интерес для изучения в качестве генов-кандидатов заболевания. GWAS-исследования установили более 20 полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем молекул клеточной адгезии. Значимая связь полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs176746, rs2519093, rs649129, rs507666) с уровнем селектинов и других молекул адгезии в плазме крови показана во многих работах [33–42]. А учитывая данные полногеномных исследований по ассоциации rs505922 [26] и rs687621 [27] гена *ABO* и с риском развития ЯБ, можно предположить возможную роль генов молекул клеточной адгезии (в том числе с локализацией в гене *ABO*) в развитии ЯБЖ. Предположение нуждается в подтверждении в генетико-эпидемиологических исследованиях ЯБЖ.

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфных вариантов генов молекул клеточной адгезии на развитие *Helicobacter pylori*-негативной язвенной болезни желудка.

## Материалы и методы

На базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» было обследовано 119 больных *H. pylori*-негативной ЯБЖ (средний возраст = 54,1 года) и 347 индивидуумов (средний возраст = 48,5 лет) без данного заболевания (контрольная группа). Все лица, входящие в выборку, не являлись друг другу родственниками, а также были коренными уроженцами Центрального Черноземья РФ русской национальности. Каждый участник давал добровольное информированное согласие на включение его в исследование, а также на проведение клинического, лабораторного и инструментального обследования (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией для последующего морфологического исследования на наличие/отсутствие инфекции *H. pylori*). Для исследования мы отобрали 7 полиморфных вариантов генов молекул клеточной адгезии (rs6136 гена *SELP*, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RFO019*) с выраженным регуляторным потенциалом, который оценивался посредством интернет-ресурсов HaploReg v4.1, GTEx Portal и PolyPhen-2. Образцы ДНК, выделенные из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции,

были генотипированы на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались наборы реагентов, подготовленные ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). При популяционно-генетическом исследовании указанных SNPs определено соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому ( $p > 0,05$ ) (закон Харди-Вайнберга), частота минорного аллеля по каждому из изучаемых локусов была больше 5%. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов *H. pylori*-негативной ЯБЖ проводился с помощью программного обеспечения gPLINK v2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>) методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделях. Оценка характера ассоциаций осуществлялась с помощью отношения шансов (OR – odds ratio), а также его 95% доверительного интервала (95% CI). Если  $OR > 1$ , то однонуклеотидная замена определялась как рискованный фактор развития ЯБ, если  $OR < 1$ , то как фактор пониженного риска развития заболевания. Также был проведен адаптивный пермутационный тест, достоверные результаты которого считались при значении  $p_{perm} < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При популяционно-генетическом исследовании частота минорных аллелей по всем изучаемым полиморфным вариантам была больше 5% как в группе больных *H. pylori*-негативной ЯБЖ, так и в контрольной группе. По локусу rs649129 гена *ABO* среди больных *H. pylori*-негативной ЯБЖ наблюдается отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ( $p = 0,04$ ), однако при введении поправки Бонферрони на количество анализируемых локусов ( $n = 7$ ,  $p_{bonf} = 0,006$ ), для всех полиморфных вари-

антов выполняется равновесие Харди-Вайнберга как среди больных, так и в контрольной группе (табл. 1).

Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием *H. pylori*-негативной ЯБЖ в рамках трех генетических моделей с учетом ковариат показало, что аллель T гена *ABO* (rs651007) является протективным фактором (рецессивная модель,  $OR = 0,14$ ; 95% CI 0,02–0,98;  $p = 0,044$ ;  $p_{perm} = 0,035$ ;  $N_{perm} = 536$ ) (табл. 2).

**Таблица 1**  
Распределение полиморфных локусов генов-кандидатов у больных *H. pylori*-негативной ЯБЖ и индивидуумов контрольной группы

SNP, ген	Генотип, минорный аллель, соответствие HWE	Контроль (n=347) % (n)	Больные (n=119) % (n)
rs6136 SELP	AA	83,53 (289)	87,07 (101)
	AC	15,32 (53)	12,07 (14)
	CC	1,15 (4)	0,86 (1)
	C	0,09	0,07
	P <sub>hwe</sub>	0,32	0,43
rs8176720 ABO	TT	36,98 (125)	36,28 (41)
	TC	50,89 (172)	43,36 (49)
	CC	12,13 (41)	20,36 (23)
	C	0,38	0,42
	P <sub>hwe</sub>	0,13	0,25
rs2519093 ABO	CC	65,31 (224)	68,10 (79)
	CT	30,32 (104)	31,90 (37)
	TT	4,37 (15)	0,00 (0)
	T	0,20	0,16
	P <sub>hwe</sub>	0,49	0,07
rs507666 ABO	CC	89,79 (299)	88,39 (99)
	CT	9,61 (32)	11,61 (13)
	TT	0,6 (2)	0,00 (0)
	T	0,05	0,06
	P <sub>hwe</sub>	0,24	1,00
rs651007 ABO	CC	61,00 (208)	65,79 (75)
	CT	32,84 (112)	33,33 (38)
	TT	6,61 (21)	0,88 (1)
	T	0,23	0,18
	P <sub>hwe</sub>	0,28	0,19
rs579459 ABO	TT	60,29 (205)	65,52 (76)
	TC	34,71 (118)	33,62 (39)
	CC	5,00 (17)	0,86 (1)
	C	0,22	0,18
	P <sub>hwe</sub>	1,00	0,12
rs649129 ABO	CC	60,35 (207)	66,37 (75)
	CT	33,82 (116)	33,63 (38)
	TT	5,83 (20)	0,00 (0)
	T	0,23	0,17
	P <sub>hwe</sub>	0,54	0,04

**Таблица 2**  
Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов с *H. pylori*-негативной ЯБЖ (аддитивная, доминантная, рецессивная генетические модели)

Xp	SNP	MAF	n	Аллельная модель				Аддитивная модель				Доминантная модель				Рецессивная модель			
				95% CI		p	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p	
				L95	U95			L95	U95			L95	U95			L95	U95		
1	rs6136	C	462	0,77	0,43	1,36	0,360	0,76	0,43	1,33	0,334	0,75	0,40	1,39	0,357	0,55	0,06	5,17	0,602
9	rs8176720	C	451	1,21	0,89	1,64	0,233	1,18	0,86	1,61	0,319	1,01	0,64	1,58	0,981	1,73	0,98	3,06	0,061
9	rs2519093	T	459	0,78	0,52	1,17	0,225	0,84	0,56	1,27	0,411	0,97	0,61	1,54	0,900	1,14	0,70	1,85	0,584
9	rs507666	T	445	1,08	0,56	2,07	0,821	1,16	0,60	2,26	0,656	1,25	0,62	2,51	0,535	1,20	0,74	1,96	0,999
9	rs651007	T	455	0,73	0,50	1,07	0,108	0,76	0,51	1,12	0,167	0,85	0,54	1,34	0,497	<b>0,14</b>	<b>0,02</b>	<b>0,98</b>	<b>0,044</b>
9	rs579459	C	456	0,75	0,51	1,09	0,132	0,78	0,52	1,12	0,210	0,85	0,54	1,34	0,488	0,17	0,02	1,29	0,087
9	rs649129	T	456	0,69	0,46	1,02	0,059	0,71	0,48	1,06	0,092	0,82	0,52	1,29	0,385	1,12	0,69	1,81	0,658

**Примечание:**

результаты получены с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель; OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал; L95 – нижняя граница 95% доверительного интервала; U95 – верхняя граница 95% доверительного интервала; p – уровень статистической значимости. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты с учетом адаптивного пермутационного теста.

Однонуклеотидная замена rs651007 гена *RF00019/ABO* (3,3 kb 5' of *ABO*) локализована на длинном плече хромосомы 9 (9q34.2) в области гистонов, маркирующих промоторы (в 1 ткани), регионах повышенной чувствительности к ДНКазе (в 3 тканях) и регуляторном мотиве HNF4. Регуляторное действие представлено в некоторых органах (тканях), в т.ч. слизистой ДПК, пищеводе, толстой и тонкой кишке. С указанным SNP сильно сцеплено 8 полиморфных локусов ( $r^2 \geq 0,8$ ), 3 из них локализируются в интронах, в области гистонов, маркирующих промоторы и в регионах гиперчувствительности к ДНКазе находятся по 6 полиморфных вариантов; в районах гистонов, маркирующих энхансеры и в регионах регуляторных мотивов – по 7 SNPs. В районе связывания с регуляторными белками NFYA и POL2 локализованы rs579459 и rs649129, имеющие наиболее выраженный регуляторный потенциал среди сцепленных с rs651007 полиморфных вариантов (расположены в области гистонов, маркирующих энхансеры, в регионах гиперчувствительности к ДНКазе и регуляторных мотивов, rs579459 – в области гистоновых белков, маркирующих промоторы).

Однонуклеотидный полиморфизм rs651007 значимо ассоциирован с экспрессией (eQTL) 2 генов – *ABO* и *SURF1* в 26 органах (тканях), в том числе в сигмовидной кишке (ген *ABO*,  $p=1,2e^{-8}$ ), поперечной ободочной кишке (ген *ABO*,  $p=0,000037$ , ген *SURF1*,  $p=1,8e^{-9}$ ), пищеводно-желудочном переходе (ген *ABO*,  $p=2,2e^{-7}$ , ген *SURF1*,  $p=2,7e^{-8}$ ), слизистой (ген *ABO*,  $p=3,2e^{-12}$ , ген *SURF1*,  $p=4,2e^{-7}$ ) и мышечной оболочке пищевода (ген *ABO*,  $p=3,6e^{-14}$ , ген *SURF1*,  $p=4,4e^{-8}$ ), в органах нервной системы (структуры головного мозга), надпочечниках. Четыре сцепленных с rs651007 полиморфных варианта играют роль в экспрессии генов *ABO* и *SURF1* в 27 тканях, в т.ч. в пищеварительной и нервной системах, надпочечниках.

Полиморфный вариант rs651007 ассоциирован с альтернативным сплайсингом 2 генов (*ABO* и *LCN1P1*) в 7 органах (тканях), в т.ч. слизистой оболочке пищевода (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811: clu\_56031,  $p=2,6e^{-11}$ ) и надпочечниках (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811: clu\_47838, NES=0,41,  $p=7,5e^{-7}$ ). Четыре сцепленных с rs651007 полиморфных варианта оказывают влияние на альтернативный сплайсинг генов *ABO*

и *LCN1P1* в 8 органах (тканях), в т.ч. в слизистой оболочке пищевода и надпочечниках.

Указанные гены играют роль в важнейших процессах организма человека. Ген *ABO* кодирует гликозилтрансферазу, которая катализирует перенос углеводов на антиген H. При переносе N-ацетилгалактозамина на антиген H образуется антиген A (II группа крови), при переносе галактозы – антиген B (III группа крови). У лиц с группой крови O (I группа крови) происходит сдвиг рамки считывания за счет делеции гуанина в положении 258, что приводит к трансляции совершенно другого белка и отсутствию продукции антигенов A и B. Белковый продукт гена *SURF1* расположен на внутренней мембране митохондрий и участвует в сборке цитохромоксидазного комплекса [43, 44].

Согласно данным Qi L. et al. (2010), для однонуклеотидного полиморфизма rs651007 была обнаружена наиболее сильная связь с уровнем sE-селектина ( $p=2,37 \times 10^{-82}$ ): данный локус определяет 9,7% дисперсии sE-селектина, а также связь с уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) ( $p=0,026$ ). У лиц с генотипом OO зарегистрирован самый высокий уровень sE-селектина по сравнению с другими генотипами по системе ABO. Suhre K. et al. (2017) в полногеномном исследовании проследили связь многочисленных полиморфных вариантов с уровнем различных белков в плазме крови, а также их влияние на широкий спектр патологий (геном-протеом-заболевание). В том числе, данное исследование информирует о влиянии rs651007 гена *ABO/RF00019* на уровень P-селектина ( $p=7 \times 10^{-13}$ ) и на уровень ICAM-1 и ICAM-2 ( $p=4 \times 10^{-7}$  и  $p=7 \times 10^{-15}$  соответственно). E-селектин и P-селектин экспрессируются на клетках эндотелия и при действии провоспалительных цитокинов участвуют в снижении скорости движения лейкоцитов (роллинг). Растворимая изоформа P-селектина при связывании с моноцитами приводит к экспрессии на их поверхности индуктора свертывания крови – тканевого фактора. Таким образом, E- и P-селектины участвуют в обратимой стадии процесса адгезии. ICAM-1 и ICAM-2, напротив, способствуют прочному прикреплению лейкоцитов эндотелия для дальнейшей миграции через сосудистую стенку к очагу воспаления. Следовательно, указанные молекулы клеточной адгезии играют важную роль в процессе воспаления, в частности при ЯБЖ [32].

## Выводы

Таким образом, аллель T гена *RF00019/ABO* (rs651007) является протективным фактором при развитии *H. pylori*-негативной ЯБЖ (OR=0,14). Указанный полиморфизм расположен в области гистонов, маркирующих промоторы, регионах ги-

перчувствительности к ДНКазе и регуляторном мотиве HNF4, связан с экспрессией генов *ABO* и *SURF1* и альтернативным сплайсингом генов *ABO* и *LCN1P1* в различных органах (тканях), в т.ч. в органах пищеварительной и нервной систем.

## Литература | References

1. Vnutrenniye bolezni: uchebnik [Internal diseases: textbook]. ed 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. Мартьянова, Н. А. Мухина, 3-е изд., перераб. и доп., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018;2: 896: ил.

2. Ramakrishnan K., Salinas R. C. Peptic Ulcer Disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005–1012.
3. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. ed. by Feldmal M., Friedman L. S., Brandt L. J., Philadelphia. Saunders Elsevier, 2015, 2616 P.
4. Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613–624. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32404–7.
5. McQuaid K. R. Peptic ulcer disease. Current medical diagnosis and treatment. 2020.
6. Zdravooohranenie v Rossii. [Healthcare in Russia], Moscow. Rosstat. 2019, 170 P. (In Russ.)  
Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат., М., 2019:170
7. 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.
8. 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
9. Araujo M. B., Borini P., Guimarães R. C. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(2):155–161. doi: 10.1590/s0004–28032014000200016.
10. 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.
11. 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.
12. 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*. 2016;311(3): G514–G520. doi: 10.1152/ajpgi.00146.2016.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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. PMID: 34492072; PMCID: PMC8423286.
18. 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. PMID: 34188075; PMCID: PMC8241834.
19. Yegen B. C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(18):2034–2040. doi: 10.2174/1381612824666180510092303.
20. 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.
21. 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.
22. Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
23. 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.
24. 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. doi: 10.31857/S0016675821100088.
25. 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.
26. 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. doi: 10.1038/ng.1109.

27. 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.
28. 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). doi: 10.1371/journal.pone.0063698.
29. García-González M.A., Bujanda L., Quintero E., 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.
30. 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.
31. 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.
32. Rashina O. V., Churnosov M. I. The role of cell adhesion molecules in the inflammatory process and development of gastric and duodenal peptic ulcer disease, their molecular genetic determinants. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):201–208. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208.  
Рашина О. В., Чурносов М. И. Роль молекул клеточной адгезии в воспалительном процессе и развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, их молекулярно-генетические детерминанты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):201–208. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208.
33. 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.
34. 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.
35. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D., Boright A.P., Hosseini S.M., Carter R.E., Shen E., Mirea L., Bharaj B., Sun L., Bull S.B. 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.
36. Barbalic M., Dupuis J., Dehghan A., et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1863–1872. doi: 10.1093/hmg/ddq061.
37. Qi L., Cornelis M. C., Kraft P., Jensen M., van Dam R.M., Sun Q., Girman C. J., Laurie C. C., Mirel D. B., Hunter D. J., Rimm E., Hu F. B. 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.
38. Enroth S., Johansson A., Enroth S. B., Gyllensten 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.
39. Suhre K., Arnold M., Bhagwat A.M., et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat Commun*. 2017, no8. doi: 10.1038/ncomms14357.
40. 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.
41. 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.
42. Sliz E., Kalaoja M., Ahola-Olli A., Raitakari O., Perola M., Salomaa V., Lehtimäki T., Karhu T., Viinamäki H., Salmi M., Santalahti K., Jalkanen S., Jokelainen J., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Mannikko M., Herzig K. H., Jarvelin M.-R., Sebert S., Kettunen J. 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/jmedgenet-2018-105965.
43. GeneCards: The Human Gene Database. Available at: <https://www.genecards.org>. Access 22.07.2022.
44. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: <https://www.omim.org>. Access 22.07.2022.