

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32>

Исследование ассоциации гена FUT2 с инфицированностью и клиническими проявлениями инфекции *Helicobacter pylori*

Климова А. С.¹, Шрайнер Е. В.^{1,2}, Хавкин А. И.^{3,4}, Кох Н. В.^{1,2}, Лифшиц Г. И.^{1,2}, Замятина Ю. Е.⁵¹ Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1, Российская Федерация² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, проспект Лаврентьева, 8, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, дом 2, Российская Федерация⁴ Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, РФ, Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, 194100 Санкт-Петербург ул. Литовская д. 2 Литера Ж.

Для цитирования: Климова А. С., Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Замятина Ю. Е. Исследование ассоциации гена FUT2 с инфицированностью и клиническими проявлениями инфекции *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 27–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32

Климова Анастасия Сергеевна, врач-ординатор, медицинского факультета**Шрайнер Евгения Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета**Хавкин Анатолий Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева**Кох Наталья Викторовна**, врач-генетик, научный сотрудник; старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета**Лифшиц Галина Израилевна**, доктор медицинских наук, зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней**Замятина Юлия Евгеньевна**, младший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.ru

Резюме

Целью пилотного исследования группы подростков с инфекцией *H. pylori* было изучить полученные предварительные данные о локусе rs602662 гена FUT2 и установить его роль в реализации клинических проявлений, ассоциированных с *H. pylori* хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Методы: В исследование включено 45 пациентов. Исследование на наличие полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе "Real-Time CFX96 Touch". Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

Результаты: В основную группу включено 25 подростков в возрасте от 16 лет до 17 лет 11 мес., контрольная группа составила 20 пациентов. Пациенты, инфицированные *H. pylori* чаще отмечали симптомы диспепсии — в 36%, по сравнению с группой контроля — 9,7%. Наличие семейного анамнеза в основной группе по ассоциированным заболеваниям имело значимое отличие, $\chi^2 = 4,97$, $p < 0,05$.

Для оценки вклада генотипа локуса rs602662 гена FUT2 в риск возникновения клинических проявлений при инфицированности *H. pylori* основная группа была разделена на подгруппы. В распределении аллелей в данных группах выявлены статистически значимые различия. Аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) с клиническими проявлениями при положительном статусе *H. pylori* составило 0.175 (С.И.=[0.049–0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$).

Заключение. В результате проведённого исследования нам не удалось выявить значимых ассоциативной связи аллелей и генотипов локуса rs602662 гена FUT2 с клиническими проявлениями инфекции *H. pylori*. В то же время, носительстве аллеля «А» имеют выраженную ассоциативную связь с отсутствием клинических симптомов у пациентов с положительным статусом инфицированности *H. pylori* 0.175 (С.И.=[0.049–0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$).

Ключевые слова: Подростки, полиморфизм гена FUT2, локус rs602662, *Helicobacter pylori*, диспепсия, хронический гастрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32>

Study of the FUT2 gene association with infection and clinical manifestations of *Helicobacter pylori* infection

A. S. Klimova¹, E. V. Shrayner^{1,2}, A. I. Khavkin^{3,4}, N. V. Kokh^{1,2}, G. I. Lifshits^{1,2}, Yu. E. Zamaytina⁵

¹ Novosibirsk State University, 1 Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, 8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya street, 2

⁴ Belgorod State Research University, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litera Zh, str. Lithuanian, 194100, St. Petersburg, Russia

For citation: Klimova A. S., Shrayner E. V., Khavkin A. I., Kokh N. V., Lifshits G. I., Zamaytina Yu. E. Study of the FUT2 gene association with infection and clinical manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 27–32. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin

gastropedclin@gmail.ru

Anastasiya S. Klimova, Resident Physician, Faculty of Medicine

Evgeniya V. Shrayner, Candidate of Medical Sciences, Gastroenterologist, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0003-3606-4068*

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Academician Yu. E. Veltishev; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Nataliya V. Kokh, geneticist, researcher; Senior Lecturer, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0001-6374-1728*

Galina I. Lifshits, Doctor of Medical Sciences, Head. laboratories for personalized medicine; prof. Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000-0001-9048-7710*

Yulia E. Zamaytina, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; *ORCID: 0000-0003-0535-3860*

Summary

The aim of the pilot study of a group of adolescents with *H. pylori* infection was to study the preliminary data obtained on the rs602662 locus of the FUT2 gene and to establish its role in the realization of clinical manifestations of chronic gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer associated with *H. pylori*.

Methods: The study included 91 patients. The study for the presence of the polymorphic locus rs602662 of the FUT2 gene was carried out by the standard TaqMan PCR method on a Real-Time CFX96 Touch amplifier. The duration of the study was 6 months.

Results: The main group included 25 adolescents aged 16 to 17 years 11 months, the control group included 20 patients. Patients infected with *H. pylori* more often noticed symptoms of dyspepsia — in 36%, compared with the control group — 9.7%. The presence of a family history in the main group for associated diseases had a significant difference, $\chi^2 = 4.97$, $p < 0.05$.

To assess the contribution of the genotype of the rs602662 locus of the FUT2 gene to the risk of clinical manifestations in *H. pylori* infection, the main group was divided into subgroups. In the distribution of alleles in these groups, statistically significant differences were revealed.

Allele "A" has a protective effect against the onset of clinical symptoms of dyspepsia. The odds ratio (OR) with the carriage of allele "A" (genotypes A / A and G / A versus G / G) to have clinical symptoms with a positive *H. pylori* status was 0.175 (CI = [0.049–0.625] $\chi^2 = 7.79$ $p = 0.0053$).

Conclusion. As a result of the study, we were unable to identify a significant association of alleles and genotypes of the rs602662 locus of the FUT2 gene with clinical manifestations of *H. pylori* infection. At the same time, carriers of the A allele have a pronounced association with the absence of clinical symptoms in patients with a positive *H. pylori* infection status of 0.175 (C.I. = [0.049–0.625] $\chi^2 = 7.79$ $p = 0.0053$).

Keywords: Adolescents, FUT2 gene polymorphism, locus rs602662, *Helicobacter pylori*, dyspepsia, chronic gastritis.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Открытие В. J. Marshall и J. R. Warren связи инфицирования *Helicobacter pylori* (Hр) слизистой оболочки желудка с развитием хронического воспалительного процесса коренным образом изменило подходы к лечению заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей [1–4]. *Helicobacter pylori* является спиральной граммотрицательной бактерией, которая поражает желудок половины населения мира [5, 6]. Поскольку эта бактерия тесно связана с развитием язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и рака желудка, то Международное агентство по изучению рака классифицировало эту бактерию как канцероген I группы еще в 1994 году [7]. Уровень смертности от рака желудка является третьей по частоте причиной среди всех смертей, связанных с раком [8–10]. Глобальное количество рака желудка составляет 6,2% от всей онкопатологии в мире. Появление новых случаев рака желудка является до сих пор стабильным в развивающихся (8,4%) и развитых странах (4,5%) [11, 12]. Колонизация *H. pylori* вызывает гуморальные и клеточные иммунные ответы со стороны организма человека. Несмотря на перистальтическое движение кишечного тракта и движение химуса, бактерия устанавливает прочное взаимодействие с эпителиальными поверхностями. Прикрепление бактерий на поверхности эпителия представляет собой взаимодействие между молекулами рецептора на поверхности клетки-хозяина и молекулами адгезина, обнаруженными в оболочке бактериальной клетки [2].

На начальном этапе после попадания в желудок *H. pylori*, быстро двигаясь при помощи жгутиков, преодолевает защитный слой слизи, связывается с клеточной мембраной и колонизирует слизистую оболочку желудка [4]. Для проникновения к своему месту обитания – в слой пристеночной слизи, бактерия связывается с антигеном системы Льюиса (антиген Le-b), используя находящийся на ее поверхности адгезин-связывающий антиген – адгезин *babA* [9]. Это взаимодействие является первым и важным этапом патогенности, связанной с *H. pylori*, при этом штаммы с пониженной экспрессией *babA*, по-видимому, являются менее вирулентными [2, 9].

Методы и материалы

В пилотное исследование были включены 45 пациентов клиник отделов гастроэнтерологии и НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ и ЦНМТ ИХБФМ СО РАН, обратившиеся к гастроэнтерологу на прием. Протокол исследования был одобрено локальным этическим комитетом ЦНМТ (Протокол № 01 от 12.10.2018 года). Перед началом анкетирования пациенты были осведомлены о целях и задачах исследования, о роли в данном исследовании. В исследовании использовалась индивидуальная анкета, составленная на основе объективных данных осмотра, данных анамнеза пациента и его

Показано, что прикрепление *H. pylori* к эпителию желудка зависит от антигенов группы крови. Далее была установлена взаимосвязь между антигенами Льюис и антигенами системы группы крови АВН, которые имеют общий предшественник антиген Н [2]. Льюис-антигены содержатся в эпителиальных клетках желудка и в слизи, защищающей слизистую оболочку. Иммуногистохимический анализ ткани желудочно-кишечного тракта с использованием Fut2-нокаутной мышинной модели показал, что экспрессия структуры Le-b антигена зависит от фермента α -(1,2)-фукозилтрансферазы кодируемого геном FUT2 (Галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансфераза 2), и идентифицировал муцин MUC5AC (Mucin 5AC, Oligomeric Mucus/Gel-Forming) в качестве молекулы-носителя структуры Le-b [8].

Существуют три варианта антигенов системы Льюиса Le-a и Le-c Le-b, их разнообразие связано с вариантом активности фермента FUT2. Патогенез инфицирования *H. pylori* и дальнейшего повреждения слизистой оболочки желудка, связан с взаимодействием BabA-адгезина именно с антигеном Le-b.

Ген FUT2, расположен на хромосоме 19. В гене существуют функциональные аллели, влияющие на активность кодируемого фермента, в результате чего выделяют «секреторов» и «несекреторов» FUT2. Вариант rs602662 влияет на статус FUT2 и секрецию Льюис антигенов в эпителиальных клетках желез ЖКТ, секреторным является аллель «G», а аллель «A» – не функциональный. Генотип A/A rs602662 связан с появлением антигенов Le-a и Le-c, генотипы G/A и G/G- антиген Le-b. [2, 9].

В целом заражение *H. pylori* зависит от многих факторов среды: вирулентности, состоянии слизистой оболочки, сопутствующих заболеваний, генетических факторов – последние изучены мало и представляют интерес в отношении возможности развития методов персонализированной медицины.

Цель данной работы заключалась в исследовании ассоциации генетического локуса rs602662 FUT2 с клиническими проявлениями *H. pylori*-ассоциированных заболеваний верхних отделов ЖКТ.

генетической предрасположенности к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, раку желудка.

Критериями включения явились возраст от 16 до 17 лет 11 месяцев; подписанное информированное согласие; наличие данных исследований: кал на антиген к *Helicobacter pylori*, видеогастродуоденоскопия (ВГДС), данных «гастропанели».

Критерии исключения явились возраст <16 лет и >17 лет 11 мес.; злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами; злоупотребление НПВС в анамнезе; декомпенсация хронических заболеваний, ВИЧ.

Пациенты были разделены на две группы. Критерии включения в группу «случай»: диагноз «язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», «хронический неатрофический гастрит»; положительный статус *H. pylori* (кал на антиген *Hp* или результаты цитологии ВГДС).

В группу контроля вошли пациенты, с эпизодическими жалобами на диспепсию при прохождении комплексного обследования, имеющие отрицательный статус антигена к *H. pylori* в кале и IgG в крови, а также не проходившие курсов элиминации *H. pylori* в анамнезе.

Исследование на наличие полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе "Real-Time CFX96 Touch" в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Результаты проведенной ПЦР были интерпретированы с помощью программ-

ного обеспечения" CFX Maestro для расширенного статистического анализа данных".

Статистическая обработка данных. Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением рассчитывали *M* – медиану и 25-й и 75-й квартили (Q25: Q75). Значимость различий качественных характеристик оценивали с использованием критерия χ^2 и одностороннего точного критерия Фишера. Сравнение двух независимых групп по признаку с непараметрическим распределением проводили методом Манна-Уитни. Расчет соблюдения равновесия Харди-Вайнберга и соотношения шансов (OR) производился с помощью на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) с помощью программы DeFinetti. Данные считались статистически значимыми при *p*- достигнутый уровень значимости <0.05.

Результаты и обсуждение

В основную группу было включено 25 пациентов в возрасте от 16 до 17 лет 11 мес., в контрольную группу вошел 20 пациентов той же возрастной группы. Медиана возраста в основной группе 16 лет 6 мес., в контрольной 17 лет 5 мес. По полу в основной группе девушек было 76% из 25 больных, в контрольной 78% из 20. Наличие жалоб на момент анкетирования в группах «случай» и «контроль» существенно отличалась: из 25 пациентов с наличием инфицированности *H. pylori* симптомы диспепсии отмечали 36% пациентов (9/25); в группе контроля данный синдром был у отмечен у 10% пациентов (2/20). Закономерно наличие связи между инфицированностью *H. pylori* и развитием клинической симптоматики – уровень статистической значимости различий (χ^2 с поправкой Йетса=7,08, *p* <0.01).

В группе «случай» из 9 пациентов постпрандальный дистресс-синдром (ППДС) был у 5 человек, синдром боли в эпигастрии (СБЭ) у 4 человек; в группе контроля ППДС отмечен у 1 человека, СБЭ у 1 человека. По ППДС между группами уровень статистической значимости различий (точный двусторонний критерий Фишера равен 0,01094, *p* <0.05), в отличие от пациентов с СБЭ (точный двусторонний критерий Фишера равен 0,333, *p* >0.05). Для установления более точной корреляции требуются группы с включением большего количества человек.

Наличие семейного анамнеза в группах показало уровень статистической значимости различий: в основной группе 8 человек (32%) из 25 больных отмечали, что у ближайших кровных родственников в анамнезе есть рак желудка или язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки; в группе контроля данные наследственности были отмечены у 2 пациентов (10%) из 20, уровень статистической значимости различий (χ^2 =4,97, *p* <0,05). Группы не отличались по количеству курильщиков и пациентов отмечавших выраженное воздействие стрессовых факторов. Положительный статус курения отмечен у 1 пациента из 25 в основной группе и у 1 пациента из 20 в группе контроля (χ^2 с поправкой

Йетса=0,09, *p* >0.5). Выраженный стресс отмечали 4 пациента в основной группе и 2 пациента из группы контроля (χ^2 с поправкой Йетса=0,15, *p* >0.5).

По результатам анамнестического анализа выявлено, что у пациентов с *H. pylori* уровень статистической значимости различий отмечается по отягощенной наследственности и клиническим проявлениям, что согласуется с известным в настоящее время постулатом о том, что заражение бактерией происходит внутри семьи. В отношении клинических проявлений диспепсии на сегодняшний день нет четкой связи клинических проявлений и бактерии *H. pylori*. В то время как полиморфизм гена GN-β3 CC может нарушать чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка и опорожнение желудка [1]. Для оценки ассоциации генотипа локуса rs602662 гена FUT2 со статусом инфицированности *H. pylori* было проведено генотипирование образцов ДНК пациентов из основной группы и группы контроля. Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга (табл. 1).

По изложенным результатам не наблюдается ассоциативной связи генотипов и аллелей гена FUT2 (G/G, G/A, A/A) с инфицированностью *H. pylori*. Не выявлен уровень статистической значимости различий между распределением генотипов и аллелей в выборках основной и контрольной групп.

Отношение шансов (OR) иметь положительный статус инфицированности *H. pylori* у носителей аллеля «G» локуса rs602662 гена FUT2 составило 1.053, С.И.= [0.567–1.953], χ^2 =0.03, *p*=0.87. Полиморфизм rs602662 гена FUT2 не является прогностически для *H. pylori*-позитивной серологии в нашем исследовании.

В работе, выполненной при исследовании пациентов жителей Португалии [9] генотип, ассоциированный с функциональным вариантом FUT2 был фактором риска как статуса инфицированности *H. pylori*, так и более выраженными клиническими проявлениями. В другом исследовании получены

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа «случай»	12 (48)	10 (40)	3 (12)	17 (67)	8 (33)	p=0.72
Группа «контроль»	8 (40)	11 (55)	1 (5)	13 (65,9)	7 (34,1)	p=0.22

Таблица 1. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 в группах «случай» и «контроль».

Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of the rs602662 polymorphic locus of the FUT2 gene in the groups “case” and “control”.

противоположенные результаты об отсутствии связи ассоциации генотипа секретора FUT2 *H. pylori* [10]. В работе статус секретора определяли по генотипу локуса rs601338 FUT2, который находится в сильном неравновесии по сцеплению с исследуемым нами rs602662.

Для оценки вклада генотипа локуса rs602662 гена FUT2 в риск возникновения клинических проявлений при инфицированности *H. pylori* основная группа была разделена на подгруппы «1» и «2». Подгруппа «1» с положительным статусом *H. pylori* и наличием клинических проявлений – 9 пациентов, подгруппа «2» с положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений – 16 пациентов. Распределение частот генотипов в подгруппах соответствовало закону Харди-Вайнберга (табл. 2).

В распределении аллелей в данных группах выявлены статистически значимые различия. Аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) имеют клинические симптомы при положительном статусе *H. pylori* составило 0.175 (С.И.= [0.049–0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$). Мы полагаем, что это можно объяснить тем, что наличие аллеля «А» не препятствует проникновению *H. pylori* в организм, но создает неблагоприятные условия для проникновения в слой пристеночной слизи. Таким образом дальнейшая персистенция микроорганизма и появлению клинических симптомов у таких пациентов минимально. По данным базы частот аллелей и генотипов «Gnomad» (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) примерно 80% населения в мире являются носителем функционального аллеля «G» rs602662, при этом

существуют различия популяционных частот. В Восточной Азии 100% населения являются носителями функционального аллеля «G», что может говорить о высоком проценте инфицированности и распространенности гастроэнтерологических патологий. В Южной Азии и Европейских странах на долю функционального аллеля «G» приходится 72% и 53%, соответственно [9]. По нашим данным, учитывая, что мы не наблюдали статистически значимых различий частот аллелей rs602662 в группах, процент функционального аллеля «G» составил 66,4% на основании исследования генотипа 91 пациента. Секреторный статус FUT2 опосредованно через различия в профиле гликопротеинов влияет по-разному на восприимчивость к ряду инфекций в исследованиях. Так фенотип «секретора» FUT2 (аллель G) ассоциирован с восприимчивостью к вирусным инфекциям, включая грипп и норовирус, а также *H. pylori* [5]. «Несекреторный» фенотип FUT2 (аллель A) ассоциирован с восприимчивостью к бактериальным патогенам, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Salmonella Typhimurium* [6]. Эта дихотомия в восприимчивости также отражается на склонности к хроническим многофакторным заболеваниям. Так хронический панкреатит (на основании измерения а-амилазы в крови) был ассоциирован с несекреторным фенотипом [14, 15]. В исследовании полногеномного анализа ассоциаций (GWAs) с уровнем витамина B₁₂ в плазме крови локус rs602662 был топовым SNP ($p = 2.83 \times 10^{-20}$). Присутствие аллеля «А» в среднем было связано с увеличением концентрации витамина B₁₂ в плазме на 44.2 пг/мл [13], что объяснялось меньшей частотой мальабсорбции из-за хронических воспалительных заболеваний ЖКТ у носителей аллеля «А».

Заключение

Таким образом, в результате предварительного исследования не выявлено ассоциативной связи аллелей и генотипов локуса rs602662 гена FUT2 со статусом инфицированности *H. pylori*. В то же время, носительстве аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) имеют значимую ассоциативную связь с отсутствием клинических симптомов у пациентов

с положительным статусом инфицированности *H. pylori* 0.175 (С.И.= [0.049–0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$). Это необходимо учитывать при курации пациентов с данным генотипом, так как они с большей вероятностью будут иметь стертую клиническую картину или не иметь ее совсем, что затруднит выявление *H. pylori*.

Таблица 2. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 в подгруппе «1» (с положительным статусом *H. pylori* и наличием клинических проявлений) и подгруппе «2» (с положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений).

Table 2. Frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs602662 of the FUT2 gene in subgroup “1” (with a positive *H. pylori* status and the presence of clinical manifestations) and subgroup “2” (with a positive status of *H. pylori* without clinical manifestations).

Подгруппа	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
1	6 (66,4)	2 (22,2)	1 (11,4)	7 (83,3)	2 (16,6)	p=0.39
2	4 (25)	9 (56,25)	3 (18,75)	9 (57,8)	7 (42,2)	p=0.61

Литература | References

- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017; 27 (1): 50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017. Т.27, № 1. С. 50–61.
- Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol.* 2017; 21(23): 4158–4169. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4158.
- Azevedo M., Eriksson S., Mendes N., et al. Infection by *Helicobacter pylori* expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. *J. Pathol.* 2008, vol. 215, no. 3, pp.308–316. doi: 10.1002/path.2363
- Bugaytsova J., Chernov Y., Gideonsson P., et al. Adaption of *Helicobacter pylori* to Chronic Infection and Gastric Disease by pH-Responsive BabA-Mediated Adherence-Cell. *Host Microbe.* 2017; 8 (21):376–389. doi: 10.1016/j.chom.2017.02.013.
- Currier R., Payne D., Staat M., Selvarangan R., et al. Innate susceptibility to norovirus infections influenced by FUT2 genotype in a United States pediatric population. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60: 1631–1638. doi:10.1093/cid/civ165.
- Goto Y., Obata T., Kunisawa J., et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science.* 2014; 345: 125400. doi:10.1126/science.1254009.
- Lu B., Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660.
- Magalhaes A., Rossez Y., Robbe-Masselot C., et al. Muc5ac gastric mucin glycosylation is shaped by FUT2 activity and functionally impacts *Helicobacter pylori* binding. *Sci Rep.* 2016; 6:25575. doi:10.1038/srep25575.
- Nell S., Kennemanna L., Schwarz S., Suerbaum S. Dynamics of Lewis b Binding and Sequence Variation of the babA Adhesin Gene during Chronic *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *mBio.* 2014; 5 (6): e02281–14. doi:10.1128/mBio.02281–14.
- Oussalah A., Besseau C., Chery C., et al. *Helicobacter pylori* serologic status has no influence on the association between fucosyltransferase 2 polymorphism (FUT2 461 G->A) and vitamin B-12 in Europe and West Africa. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95 (2): 514–521. doi: 10.3945/ajcn.111.016410.
- Plummer M., Franceschi S., Vignat J., Forman D., de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 2015; 136: p. 487–490. doi:10.1002/ijc.28999.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E., Graham D., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64 (9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Tanaka T., Scheet P., Giusti B., et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet.* 2009; 84 (4):477–482. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.011.
- Weiss F., Schurmann C., Guenther A., et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut.* 2015; 64: 646–656. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306930.
- Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A.I., et al. Diseases of the stomach and duodenum in children. Moscow, 2017. (in Russ.)
Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Москва, 2017