



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-4

УДК 616.342

Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у жителей Центрального Черноземья России

О.В. Рашина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В Рашина (helga-witch@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Наследственная предрасположенность является одним из этиопатогенетических факторов развития ЯБ, следовательно, требуется изучение генетических детерминант заболевания. **Цель исследования:** Изучить роль специально отобранных для исследования 9 полиморфных вариантов генов-кандидатов *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК (GWAS-значимые для ЯБ: rs2294008 *PSCA*, rs505922 *ABO*; гены молекул клеточной адгезии, патогенетически значимые для развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК: rs6136 *SELP*; rs8176720, rs2519093, rs507666 *ABO*; rs651007, rs579459, rs649129 *ABO/RF00019*) в развитии *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК у жителей Центрального Черноземья России. **Материалы и методы:** Объем выборки: 78 больных *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК, 347 лиц контрольной группы. Регуляторный потенциал выбранных для исследования локусов оценивался с помощью интернет-ресурсов NaploReg v4.1, PolyPhen-2 и GTEch Portal. Анализ ассоциаций проводился методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей. **Результаты:** Аллель С гена *SELP* (rs6136) (аллельная модель: OR=1,88; 95%CI 1,13-3,13; $p_{perm}=0,024$; аддитивная модель: OR=1,77; 95%CI 1,06-2,96; $p_{perm}=0,023$; доминантная модель: OR=1,93; 95%CI 1,06-3,53; $p_{perm}=0,043$) и аллель С гена *PSCA* (rs2294008) (рецессивная модель: OR=2,34; 95%CI 1,34-4,08; $p_{perm}=0,003$) ассоциированы с повышенным риском развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК. Полиморфный вариант rs6136 *SELP* и 1 сильно сцепленный ($r^2 \geq 0,8$) с ним SNP влияют на экспрессию гена *F5* и альтернативный сплайсинг гена *BLZF1*. Полиморфизм rs2294008 *PSCA* и 48 сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,8$) с ним локусов оказывают действие на экспрессию 11 генов (*ARC*, *CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) и альтернативный сплайсинг 4 генов (*JRK*, *LY6D*, *LYNX1*, *THEM6*). Указанные гены играют роль в ключевых этиопатогенетических процессах при язвенной болезни: рост и деление клеток, посттрансляционная модификация гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных

белков, клеточная адгезия, реакции иммунной системы, активность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, гемостаз. **Заключение:** Аллель С гена *SELP* (rs6136) и аллель С гена *PSCA* (rs2294008) ассоциированы с повышенным риском развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК.

Ключевые слова: язвенная болезнь; двенадцатиперстная кишка; гены; полиморфные варианты; *SELP*; *PSCA*

Для цитирования: Рашина ОВ. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у жителей Центрального Черноземья России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(3):333-346. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-4

Associations of polymorphic variants of candidate genes with the development of *H. pylori*-negative duodenal ulcer in residents of the Central Chernozem region of Russia

Olga V. Rashina 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Olga V. Rashina (helga-witch@yandex.ru)

Abstract

Background: Peptic ulcer disease (PUD) is a chronic recurrent disease that occurs with alternating periods of exacerbation and remission, the leading manifestation of which is the formation of a defect (ulcer) in the wall of the stomach and duodenum. Hereditary predisposition is one of the etiopathogenetic factors of the development of PUD, therefore, it is necessary to study the genetic determinants of the disease. **The aim of the study:** To study the role of 9 polymorphic variants of candidate genes for *H. pylori*-negative duodenal ulcer (DU) specially selected for the study (GWAS-significant for PUD: rs2294008 *PSCA*, rs505922 *ABO*; genes of cell adhesion molecules pathogenetically significant for the development of *H. pylori*-negative DU: rs6136 *SELP*; rs8176720, rs2519093, rs507666 *ABO*; rs651007, rs579459, rs649129 *ABO/RF00019*) in the development of *H. pylori*-the negative DU in residents of the Central Chernozem region of Russia. **Materials and methods:** Sample size: 78 patients with *H. pylori*-negative DU, 347 persons of the control group. The regulatory potential of the loci selected for the study was evaluated using the Internet resources HaploReg v4.1, PolyPhen-2 and GTEx Portal. The analysis of associations was carried out by the method of logistic regression (allelic, additive, dominant and recessive genetic models). **Results:** Allele C of the *SELP* gene (rs6136) (allelic model: OR=1.88; 95%CI 1.13-3.13; Pperm=0.024; additive model: OR=1.77; 95%CI 1.06-2.96; Pperm=0.023; dominant model: OR=1.93; 95%CI 1.06-3.53; Pperm=0.043) and allele C of the *PSCA* gene (rs2294008) (recessive model: OR=2.34; 95%CI 1.34-4.08; Pperm=0.003) are associated with an increased risk of *H. pylori*-negative DU. The polymorphic variant rs6136 *SELP* and 1 proxy ($r^2 \geq 0.8$) SNP with it affect the expression of the *F5* gene and alternative splicing of the *BLZF1* gene. The rs2294008 *PSCA* polymorphism and 48 proxy ($r^2 \geq 0.8$) loci with it have an effect on the expression of 11 genes (*ARC*, *CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) and alternative splicing of 4 genes (*JRK*, *LY6D*, *LYNX1*, *THEM6*). These genes play

a role in key etiopathogenetic processes in peptic ulcer disease: cell growth and division, posttranslational modification of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, cell adhesion, immune system reactions, activity of nicotine acetylcholine receptors, hemostasis. **Conclusion:** Allele C of the *SELP* gene (rs6136) and C of the *PSCA* gene (rs2294008) are associated with an increased risk of developing *H. pylori*-negative DU.

Keywords: peptic ulcer; duodenum; genes; polymorphic variants; *SELP*; *PSCA*

For citation: Rashina OV. Associations of polymorphic variants of candidate genes with the development of *H. pylori*-negative duodenal ulcer in residents of the Central Chernozem region of Russia. Research Results in Biomedicine. 2023;9(3):333-346. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-4

Введение. Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Поражение двенадцатиперстной кишки (ДПК) характерно для лиц 30-55 лет [2], и регистрируется в 4 раза чаще, чем поражение желудка [1].

Согласно современным представлениям, образование язвенного дефекта происходит при нарушении равновесия между защитными факторами (бикарбонаты, простагландины, слизистый барьер, адекватное кровообращение слизистой оболочки) и агрессивными (инфекция *H. pylori*, кислотно-пептический фактор, прием НПВС) с перевесом последних [3-6]. Наряду с курением, употреблением алкоголя, несоблюдением режима и структуры питания, нарушением нервно-гуморальной регуляции, вклад в повышение активности кислотно-пептического фактора вносят наследственные факторы, в т.ч. за счет гиперплазии париетальных и увеличения количества гастрин-продуцирующих клеток [6]. Таким образом, изучение генетических детерминант ЯБ ДПК представляется весьма интересным.

В настоящее время в литературе имеется информация только о двух GWAS-исследованиях ЯБ [7, 8]. В них приводятся значимые ассоциации 10 локусов 8 генов: *PSCA* (rs2294008, rs2976388), *ABO* (rs505922, rs687621), *MUC6* (rs78459074), *FUT2* (rs681343), *CCKBR* (rs10500661), *MUC1* (rs147048677), *GAST* (rs34074411), *CDX2* (rs9581957) с развитием патологии. Из этих локусов для rs2294008 и rs505922 проведены репликативные исследования

[9, 10, 11], причем с ЯБ ДПК значимо ассоциирован лишь полиморфизм rs2294008 [10, 11]. Изучение ассоциаций различных генов с развитием ЯБ ДПК разрозненны, неоднозначны и нередко противоречивы [12-17].

Для изучения ассоциаций с развитием ЯБ ДПК представляют интерес гены молекул клеточной адгезии в связи с их ролью в развитии хронического воспалительного процесса [18]. Согласно GWAS-исследованиям, обнаружена связь более 20-ти SNPs с уровнем молекул клеточной адгезии в плазме крови, причем в большинстве работ показана значимая роль полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs8176746, rs2519093, rs649129, rs507666) [19-29]. А учитывая ассоциации полиморфных локусов гена *ABO* (rs505922 и rs687621) с риском развития ЯБ по данным полногеномных исследований [7, 8], можно предположить наличие связи 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 ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов-кандидатов (rs2294008 *PSCA*, rs505922 *ABO*, rs6136 *ABO*, rs8176720 *ABO*, rs2519093 *ABO*, rs507666 *ABO*, rs651007 *RF00019/ABO*, rs579459 *RF00019/ABO*,

rs649129 *RF00019/ABO*) с развитием *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК.

Материалы и методы исследования. Формирование выборки проводилось на базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» после подписания каждым участником добровольного информированного согласия на включение его в исследование. Все обследуемые лица - коренные жители Центрального Черноземья РФ русской национальности, между которыми отсутствует родство. Группа больных *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК составила 29 женщин и 49 мужчин (всего 78 человека). Контрольная группа: 230 женщин и 117 мужчин (всего 347 человек). В обеих группах средний возраст участников исследования составил 48 лет. Каждому из них проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией), выделение ДНК из периферической крови. Все отобранные 9 полиморфных вариантов генов-кандидатов имеют выраженный регуляторный потенциал по данным онлайн-баз данных HaploReg v4.1, GTEx Portal и PolyPhen-2 и являются GWAS-значимыми: ассоциированные с ЯБ rs2294008, rs505922 [7], ассоциированные с уровнем молекул клеточной адгезии в сыворотке крови (rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) [20-29]. Генотипирование на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad) проведено методом полимеразной цепной реакции, наборы реагентов, подготовлены ООО «ТестГен» (г. Ульяновск) [30]. Проведено популяционно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов-кандидатов ЯБ, определено соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга, рассчитаны частоты минорных аллелей по каждому из рассматриваемых локусов. Анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов-кандидатов *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК осуществлен с помощью метода логистической регрессии в рамках 4х генетических

моделей (аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной) с учетом коррекции на ковариаты (пол, возраст, индекс массы тела) (программа gPLINK v2.050 <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). Характер ассоциаций оценивался с помощью отношения шансов (OR – odds ratio) и его 95% доверительного интервала (95%CI). При $OR > 1$ ОНП определялся как фактор риска развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК, при $OR < 1$ – как фактор защиты. Также был проведен адаптивный пермутационный тест. Достоверными считались результаты при $p_{perm} < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке соответствия эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому у больных *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК наблюдается отклонение от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфных локусов rs2294008 гена *PSCA* и rs507666 гена *ABO* ($p_{hwe} = 0,014$, $p_{hwe} = 0,041$ соответственно), однако при введении поправки Бонферрони на количество анализируемых локусов ($n=9$, $p_{bonf} < 0,05/9 < 0,006$), распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому как в группе больных *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК, так и в контрольной группе; частота минорных аллелей по всем изучаемым полиморфным вариантам была больше 5% (Табл. 1).

Изучение ассоциаций аллелей полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием заболевания показало значимую роль аллеля С гена *SELP* (rs6136) ($OR = 1,88$; 95%CI 1,13-3,13; $p = 0,014$; $p_{perm} = 0,024$; $N_{perm} = 797$) (Табл. 2).

При рассмотрении трех генетических моделей обнаружена ассоциация аллеля С гена *PSCA* (rs2294008) (рецессивная модель: $OR = 2,34$; 95%CI 1,34-4,08; $p = 0,003$; $p_{perm} = 0,003$; $N_{perm} = 6608$) и аллеля С гена *SELP* (rs6136) (аддитивная модель: $OR = 1,77$; 95%CI 1,06-2,96; $p = 0,030$; $p_{perm} = 0,023$; $N_{perm} = 820$; доминантная модель: $OR = 1,93$; 95%CI 1,06-3,53; $p = 0,032$; $p_{perm} = 0,043$; $N_{perm} = 437$) с повышенным риском развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК (Табл. 3).

Таблица 1

Распределение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов-кандидатов у больных *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК и лиц контр. группы

Table 1

Distribution of single-nucleotide polymorphisms (SNP) of candidate genes in patients with *H. pylori*-negative DU and control group individuals

ОНП	Аллели		Количество			Гетерозиготность		P _{Hwe}
	Минорный	Частый	Гомозиготы (мин. аллель)	Гетерозиготы	Гомозиготы (частый аллель)	Наблюдаемая	Ожидаемая	
Больные <i>H. pylori</i> -негативной ЯБ ДПК								
rs6136 гена <i>SELP</i>	C	A	3	18	57	0,231	0,260	0,372
rs2294008 гена <i>PSCA</i>	C	T	28	28	22	0,359	0,497	0,014
rs8176720 гена <i>ABO</i>	C	T	10	31	35	0,408	0,446	0,448
rs2519093 гена <i>ABO</i>	T	C	4	20	54	0,256	0,295	0,251
rs505922 гена <i>ABO</i>	C	T	9	37	29	0,493	0,464	0,803
rs507666 гена <i>ABO</i>	T	C	2	7	66	0,093	0,136	0,041
rs651007 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	C	3	26	47	0,342	0,332	1,000
rs579459 гена <i>ABO/RF00019</i>	C	T	4	27	45	0,355	0,355	1,000
rs649129 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	C	4	27	47	0,346	0,348	1,000
Контрольная группа								
rs6136 гена <i>SELP</i>	C	A	2	19	95	0,164	0,179	0,301
rs2294008 гена <i>PSCA</i>	T	C	31	66	20	0,564	0,496	0,191
rs8176720 гена <i>ABO</i>	C	T	13	60	41	0,526	0,470	0,237
rs2519093 гена <i>ABO</i>	T	C	5	31	79	0,270	0,293	0,351
rs505922 гена <i>ABO</i>	C	T	10	54	46	0,491	0,446	0,393
rs507666 гена <i>ABO</i>	T	C	1	5	106	0,045	0,061	0,092
rs651007 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	C	6	35	74	0,304	0,325	0,564
rs579459 гена <i>ABO/RF00019</i>	C	T	5	39	71	0,339	0,335	1,000
rs649129 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	C	5	38	71	0,333	0,332	1,000

Таблица 2

Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов с *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК

Table 2

Associations of alleles of polymorphic variants of candidate genes with *H. pylori*-negative DU

Номер хро- мосомы	ОНП	Ген	Мин. аллель	Частота мин. аллеля		OR (95% CI)	p
				Больные <i>H. pylori</i> -негативной ЯБ ДПК	Контр. группа		
1	rs6136	<i>SELP</i>	C	0,154	0,088	1,88 (1,13-3,13)	0,014
8	rs2294008	<i>PSCA</i>	C	0,539	0,470	1,32 (0,93-1,87)	0,121
9	rs8176720	<i>ABO</i>	C	0,336	0,376	0,84 (0,58-1,22)	0,353
9	rs2519093	<i>ABO</i>	T	0,180	0,195	0,90 (0,57-1,41)	0,650
9	rs505922	<i>ABO</i>	C	0,367	0,385	0,93 (0,64-1,34)	0,681
9	rs507666	<i>ABO</i>	T	0,073	0,054	1,39 (0,69-2,79)	0,360
9	rs651007	<i>ABO/RF00019</i>	T	0,511	0,226	0,91 (0,60-1,40)	0,682
9	rs579459	<i>ABO/RF00019</i>	C	0,230	0,224	1,04 (0,68-1,58)	0,86
9	rs649129	<i>ABO/RF00019</i>	T	0,224	0,227	0,98 (0,65-1,49)	0,935

Примечание: OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал; p – уровень значимости. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом
Note: OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval; p – significance level. Statistically significant results are highlighted in bold

Таблица 3

Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов с *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК

Table 3

Associations of alleles of polymorphic variants of candidate genes with *H. pylori*-negative DU

ОНП	Мин. аллель	N	Аддитив. модель			Домин. модель			Рецессив. модель		
			OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
rs6136 гена <i>SELP</i>	C	424	1,77	1,06-2,96	0,030	1,93	1,06-3,53	0,032	2,38	0,49-11,47	0,279
rs2294008 гена <i>PSCA</i>	C	425	1,39	0,97-1,99	0,076	0,98	0,55-1,74	0,952	2,34	1,34-4,08	0,003
rs8176720 гена <i>ABO</i>	C	414	0,82	0,55-1,23	0,338	0,65	0,39-1,10	0,110	1,20	0,55-2,60	0,643
rs2519093 гена <i>ABO</i>	T	421	0,99	0,63-1,56	0,966	0,95	0,55-1,65	0,854	1,19	0,37-3,84	0,769
rs505922 гена <i>ABO</i>	C	409	1,03	0,69-1,53	0,894	1,03	0,60-1,77	0,913	1,04	0,47-2,31	0,915
rs507666 гена <i>ABO</i>	T	408	1,80	0,90-3,60	0,098	1,80	0,78-4,14	0,168	4,82	0,62-37,65	0,133
rs651007 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	417	0,98	0,64-1,52	0,942	1,06	0,62-1,80	0,835	0,67	0,19-2,37	0,529
rs579459 гена <i>ABO/RF00019</i>	C	416	0,28	0,16-0,48	0,279	1,13	0,67-1,92	0,643	1,19	0,37-3,80	0,767
rs649129 гена <i>ABO/RF00019</i>	T	421	1,05	0,69-1,61	0,822	1,09	0,65-1,84	0,747	0,94	0,30-2,94	0,921

Примечание: Результаты получены с учетом коррекции на ковариаты; OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал; p – уровень статистической значимости. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты с учетом адаптивного пермутационного тест
Note: The results were obtained taking into account the correction for covariates; OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval; p – the level of statistical significance. Statistically significant results are highlighted in bold, taking into account the adaptive permutation test

Наши данные согласуются с полногеномными исследованиями ЯБ ДПК [7]: реплицирован локус rs2294008 *PSCA* среди жителей Центрального Черноземья России, показана роль GWAS-значимого полиморфизма rs6136 *SELP*, ассоциированного с уровнем Р-селектина ($p=1\times 10^{-25}$, $p=3\times 10^{-105}$) [26, 27] и его растворенной формы ($p=4,05\times 10^{-61}$) [23], в развитии *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК.

Полиморфный вариант rs6136 *SELP* приводит к замене треонина на пролин. Предикторный потенциал данной миссенс-мутации, по данным онлайн-ресурса PolyPhen-2 обозначен как вероятно патогенный (score=0,758; чувствительность=0,85; специфичность=0,92). Локус rs6136 находится в областях гистоновых белков, маркирующих промоторы и энхансеры, гиперчувствительности к ДНКазе и связывания с регуляторными белками NFKB, EBF1, PAX5N19. Один сильно сцепленный ($r^2\geq 0,8$) с ним rs9332575 локализован в регионах гистоновых белков, маркирующих энхансеры, и 8 регуляторных мотивов (HaploReg v4.1). Оба варианта влияют на экспрессию гена *F5* (кровь: $p=7,7e^{-7}$, NES=-0,19, слизистая оболочка пищевода: $p=0,00019$, NES=-0,28) (Рис. 1) и альтернативный сплайсинг гена *BLZF1* (Рис. 2) (

слизистая оболочка пищевода: Intron Id 169368362:169369473:clu_52454, NES=0,36, $p=0,0000066$) (GTEx Portal).

Полиморфизм rs2294008 *PSCA* и 48 сильно сцепленных с ним SNPs ($r^2\geq 0,8$) также имеют выраженный регуляторный потенциал. В эволюционно консервативном районе находится rs2294008, 35 и 43 локуса располагаются в областях гистоновых белков, маркирующих промоторы и энхансеры соответственно, 42 – в регионах гиперчувствительности к ДНКазе, 12 и 43 – в районах связывания с регуляторными белками и регуляторными мотивами соответственно (HaploReg v4.1). Согласно базе GTEx Portal, эти 49 SNPs оказывают влияние на экспрессию 11 генов (*ARC*, *CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) (например, ген *PSCA* - желудок: $p=2,4e^{-48}$, NES=0,64; слизистая оболочка пищевода: $p=8,1e^{-45}$, NES=0,33, и др.) (Рис. 3) и альтернативный сплайсинг 4 генов (*JRK*, *LY6D*, *LYNX1*, *THEM6*) (например, ген *JRK* – желудок: Intron Id 142679856:142681705:clu_56031, NES=0,47, $p=2,2e^{-8}$; ген *LYNX1* – гастро-эзофагеальное соединение: Intron Id 142766171:142768864:clu_54955, NES=-0,29, $p=0,0000050$ и др.) (Рис. 4).

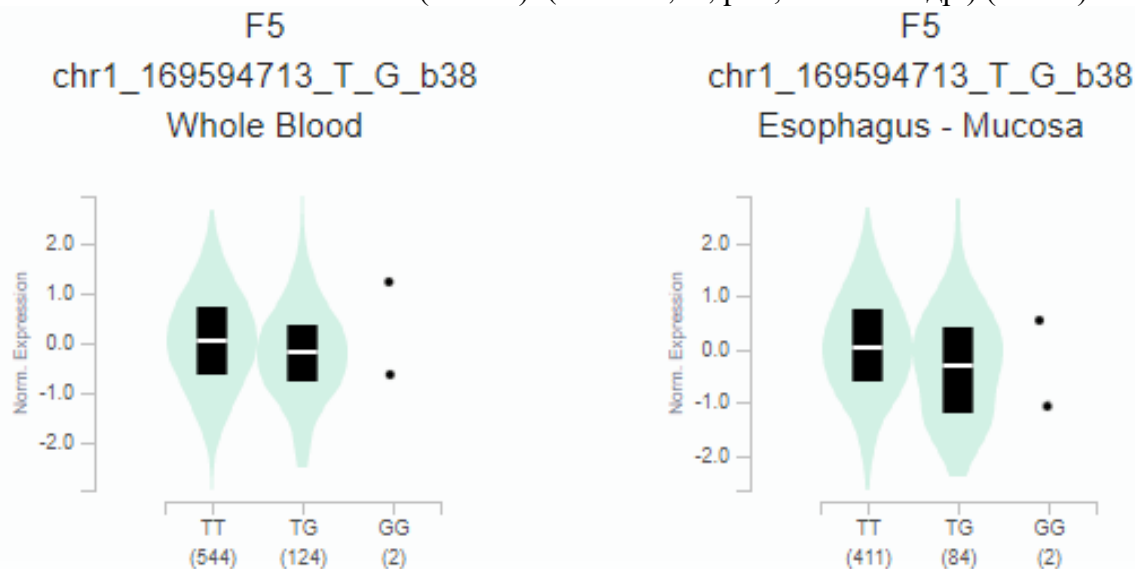


Рис. 1. Влияние rs6136 на экспрессию гена *F5* в цельной крови и слизистой оболочке пищевода

Fig. 1. Effect of rs6136 on *F5* gene expression in whole blood and esophageal mucosa

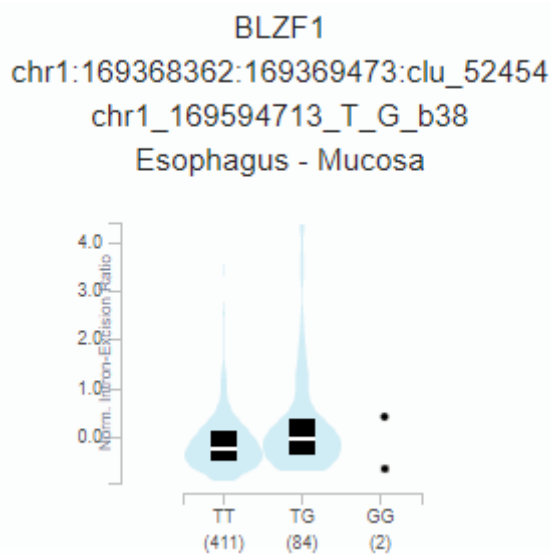


Рис. 2. Влияние rs6136 на экспрессию гена *BLZF1* в слизистой оболочке пищевода
Fig. 2. Effect of rs6136 on the expression of the *BLZF1* gene in the esophageal mucosa

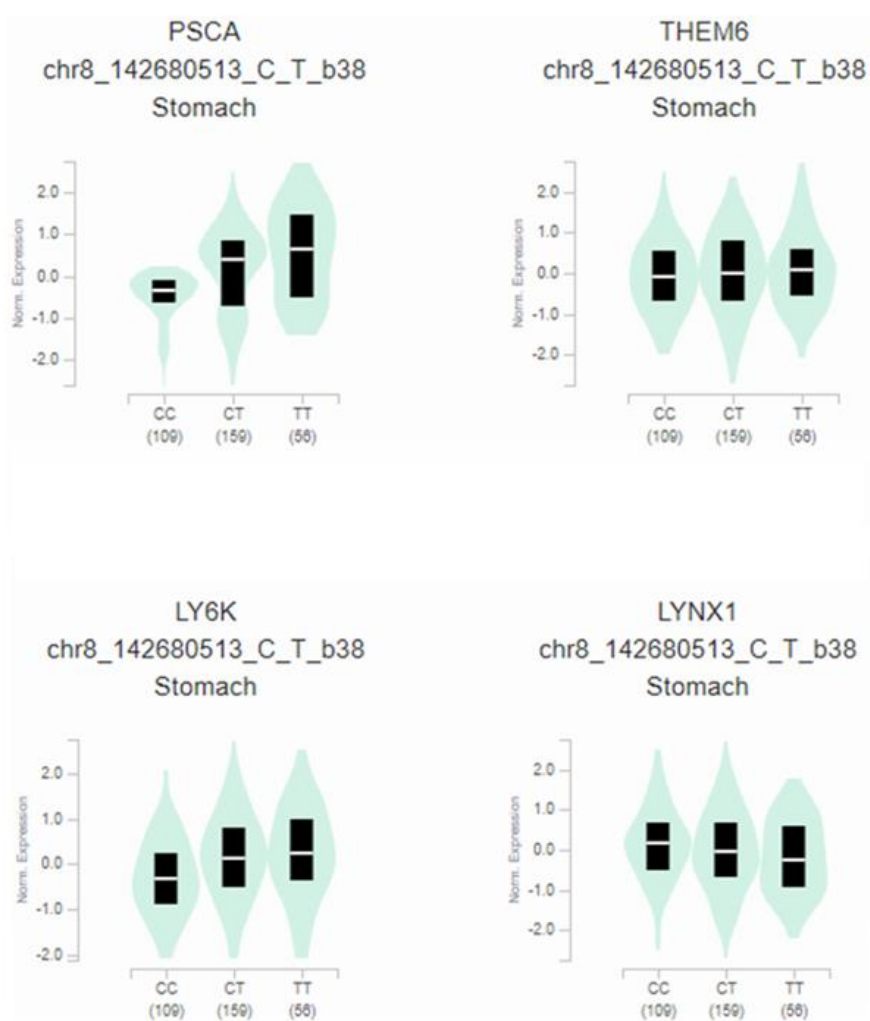


Рис. 3. Влияние rs2294008 на экспрессию генов *LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6* в желудке
Fig. 3. Effect of rs2294008 on the expression of *LY6*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6* genes in the stomach

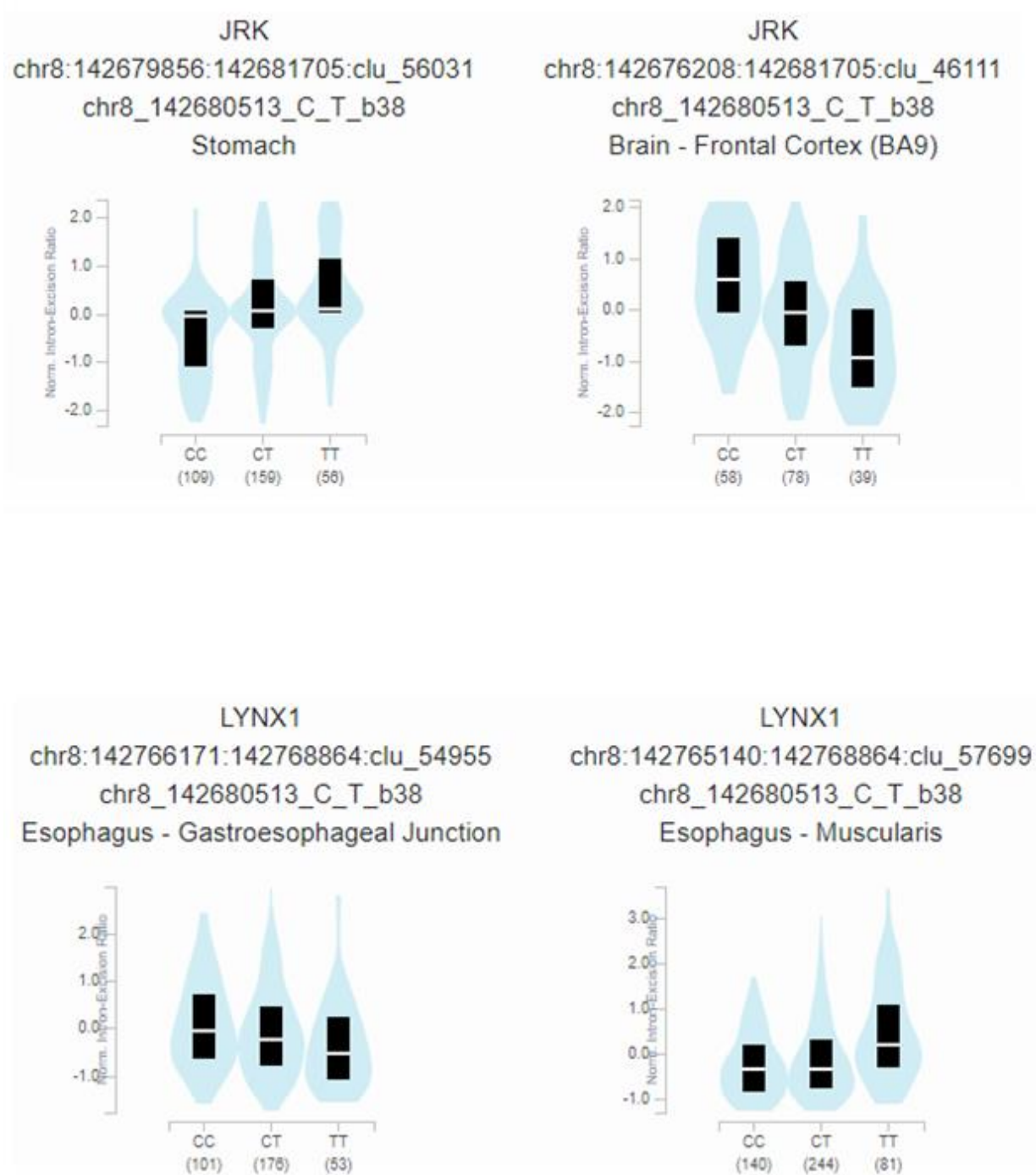


Рис. 4. Влияние rs2294008 на альтернативный сплайсинг гена *JRK* в желудке и головном мозге (фронтальная кора), гена *LYNX1* в пищеводно-желудочном переходе и мышечной оболочке пищевода

Fig. 4. Effect of rs2294008 on alternative splicing of the *JRK* gene in the stomach and brain (frontal cortex), the *LYNX1* gene in the gastroesophageal junction and esophagus (muscularis)

При развитии *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК (в условиях отсутствия инфекции) ограниченный по площади язвенный дефект (некроз) может возникнуть при ло-

кальной ишемии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Прочие этиопатогенетические факторы (нарушение моторики гастро-дуоденальной зоны, изменение

уровня соляной кислоты, стрессовые состояния, вегетативные нарушения, несоблюдение режима питания с длительными перерывами между приемами пищи и едой всухомятку) – вспомогательные. Их роль заключается в усилении неблагоприятного действия ишемии до критического уровня с последующим образованием некроза слизистой оболочки. Нарушение кровообращения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки возникает вследствие врожденной гипоплазии сосудов мелкого и среднего калибра [6, 31]. Генетической основой данного механизма может являться влияние rs6136 на экспрессию гена *F5*, белковый продукт которого совместно с активированным *X* фактором свертывания крови участвует в превращении протромбина в тромбин [32, 33].

P-селектин, относящийся к молекулам клеточной адгезии, является белковым продуктом гена *SELP*. Его роль заключается во влиянии на взаимодействие активированных эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами, т.е. *P*-селектин участвует в развитии хронического воспалительного процесса, в том числе при *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК [18, 32, 33]. В процессах клеточной адгезии и работе иммунной системы также играют роль гены *PSCA*, *LY6K*, *LYPD2*, *LY6D* за счет их действия на посттрансляционную модификацию гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков.

При образовании язвенного дефекта имеет важное значение нарушение равновесия между пролиферацией и обновлением клеток. В этих разнонаправленных процессах принимают участие гены *PSCA*, *LY6K*, *SLURP1*, *LYPD2* [7, 10, 11, 32, 33].

Таким образом, полиморфные варианты rs6136 и rs2294008 посредством влияния на 14 генов (*SELP*, *F5*, *BLZF1*, *ARC*, *CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) участвуют в процессах роста и деления клеток (*PSCA*, *LY6K*, *SLURP1*, *LYPD2*) [7, 9, 10, 11, 32, 33, 34], посттрансляционной модификации гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков, т.е. в

клеточной адгезии и реакции иммунной системы (*PSCA*, *LY6K*, *LYPD2*, *LY6D*) [32, 35], действуют в качестве модуляторов активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (*LYNX1*, *LY6D*, *SLURP1*, *LYPD2*) и кофактора в регуляции гемостаза (*F5*) [32, 33]. Следовательно, rs6136 и rs2294008 действуют на ключевые этиопатогенетические процессы при развитии язвенной болезни [18, 22, 23, 35].

Заключение. Аллель *C* гена *SELP* (rs6136) и аллель *C* гена *PSCA* (rs2294008) ассоциированы с повышенным риском развития *H. pylori*-негативной ЯБ ДПК. Указанные SNPs посредством влияния на экспрессию и альтернативный сплайсинг 14 генов (*SELP*, *F5*, *BLZF1*, *ARC*, *CTD-2292P10.4*, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*) участвуют в ключевых этиопатогенетических процессах при развитии язвенной болезни.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Царьков ПВ, и др. 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: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
2. McQuaid KR. Peptic ulcer disease. Current medical diagnosis and treatment. 2020.

3. Chang YW. Non-Helicobacter pylori, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease. The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi. 2016;67(6):313-317. Korean. DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.313>
4. Dhar P, Nq GZ, Sutton P. How host regulation of *Helicobacter pylori*-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 2016;311(3):G514-G520. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00146.2016>
5. Shim YK. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi. 2016;67(6):300-312. Korean. DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.300>
6. Рашина ОВ, Чурносков МИ. 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](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159)
7. 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: <https://doi.org/10.1038/ng.1109>
8. Wu Y, Murray GK, Byrne EM, et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. Nature Communications. 2021;12:1146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21280-7>
9. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, et al. Impact of *PSCA* variation on gastric ulcer susceptibility. PLoS ONE. 2013;8(5):e0063698. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063698>
10. Garcia-Gonzalez MA, 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: <https://doi.org/10.1002/ijc.29500>
11. Usui Y, Matsuo K, Oze I, et al. Impact of *PSCA* polymorphism on the risk of duodenal ulcer. Journal of Epidemiology. 2021;31(1):12-20. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190184>
12. Рашина ОВ, Чурносков МИ. Гены-кандидаты язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;2:52-57. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57>
13. Рашина ОВ, Чурносков МИ. Вклад межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов в развитие язвенной болезни желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;11:102-109. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-102-109>
14. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102142>
15. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia. Scientific Reports. 2021;11(1):13515. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
16. Миняйло ОН, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Гендерные особенности ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием язвенной болезни у населения Центрального Черноземья России. Генетика. 2021;57(10):1185-1193. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0016675821100088>
17. Миняйло ОН. Распределение аллелей и гаплоглобальная 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: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5>
18. Galustian C, Elviss N, Chart H, et al. Interactions of the gastrotropic bacterium *Helicobacter pylori* with the leukocyte-endothelium adhesion molecules, the selectins – a preliminary report. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2003;36(3):127-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00021-X](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00021-X)
19. Рашина ОВ, Чурносков МИ. 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: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-9-201-208>

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208>

20. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, et al. Novel Association of ABO Histo-Blood Group Antigen with Soluble ICAM-1: Results of a Genome-Wide Association Study of 6578 Women. *PLoS Genetics*. 2008;4(7):e1000118. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000118>

21. Pare G, Ridker PM, Rose L, et al. Genome-Wide Association Analysis of Soluble ICAM-1 Concentration Reveals Novel Associations at the NFKB1K, PNPLA3, RELA, and SH2B3 Loci. *PLoS Genetics*. 2011;7(4):e1001374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001374>

22. Paterson AD, Lopes-Virella MF, 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(11):1958-1967. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192971>

23. 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: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq061>

24. Qi L, Cornelis MC, 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: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq057>

25. Enroth S, Johansson A, Enroth SB, et al. Strong effects of genetic and lifestyle factors on biomarker variation and use of personalized cutoffs. *Nature Communications*. 2014;5:4684. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5684>

26. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nature Communications*. 2017;8:14357. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms14357>

27. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558:73-79. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0175-2>

28. Emilsson V, Ilkov M, Lamb JR, et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769-773. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aag1327>

29. 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. *Journal of Medical Genetics*. 2019;56:607-616. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105965>

30. Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>

31. Литовский ИА., Гордиенко АВ. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;4(52):197-204.

32. GeneCards: The Human Gene Database. [Электронный ресурс] [дата обращения: 22.07.2022]. URL: <https://www.genecards.org>

33. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [Электронный ресурс] [дата обращения: 22.07.2022]. URL: <https://www.omim.org>

34. Oguma J, Ozawa S, Sakakibara T, et al. Prognostic impact of *LY6K* and *CDCA1* expression for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;5(2):194-203. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12415>

35. Шаронов ГВ, Балацкая МН, Ткачук ВА. Гликозилфосфатидилинозит-заякоренные белки как регуляторы примембранного цитоскелета. *Биохимия*. 2016;81(6):844-859.

References

1. Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>

2. McQuaid KR. Peptic ulcer disease. *Current medical diagnosis and treatment*. 2020.

3. Chang YW. Non-Helicobacter pylori, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2016;67(6):313-317. Korean. DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.313>

4. Dhar P, Nq GZ, Sutton P. How host regulation of *Helicobacter pylori*-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016;311(3):G514-G520. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00146.2016>
5. Shim YK. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2016;67(6):300-312. Korean. DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.300>
6. Rashina OV, Churnosov MI. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):154-159. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159>
7. 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: <https://doi.org/10.1038/ng.1109>
8. Wu Y, Murray GK, Byrne EM, et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nature Communications*. 2021;12:1146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21280-7>
9. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, et al. Impact of *PSCA* variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e0063698. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063698>
10. Garcia-Gonzalez MA, 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: <https://doi.org/10.1002/ijc.29500>
11. Usui Y, Matsuo K, Oze I, et al. Impact of *PSCA* polymorphism on the risk of duodenal ulcer. *Journal of Epidemiology*. 2021;31(1):12-20. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190184>
12. Rashina OV, Churnosov MI. Peptic ulcer candidate genes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;2:52-57. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57>
13. Rashina OV, Churnosov MI. Contribution of intergenic interactions of polymorphic variants of candidate genes to the development of a gastric ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;11:102-109. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-102-109>
14. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102142>
15. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13515. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
16. Minyaylo ON, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Gender-Specific Features of Associations of Polymorphism of Matrix Metalloproteinase Genes with the Development of Peptic Ulcer Disease in the Population of the Central Chernozem Region of Russia. *Genetics*. 2021;57(10):1185-1193. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0016675821100088>
17. Minyaylo ON. Allele distribution and haploblock structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):488-502. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5>
18. Galustian C, Elviss N, Chart H, et al. Interactions of the gastrotropic bacterium *Helicobacter pylori* with the leukocyte-endothelium adhesion molecules, the selectins – a preliminary report. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003;36(3):127-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00021-X](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00021-X)
19. Rashina OV, Churnosov MI. 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. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208>
20. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, et al. Novel Association of ABO Histo-Blood Group Antigen with Soluble ICAM-1: Results of a Genome-Wide Association Study of 6578 Women. *PLoS Genetics*. 2008;4(7):e1000118. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000118>

21. Pare G, Ridker PM, Rose L, et al. Genome-Wide Association Analysis of Soluble ICAM-1 Concentration Reveals Novel Associations at the NFKB1K, PNPLA3, RELA, and SH2B3 Loci. *PLoS Genetics*. 2011;7(4):e1001374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001374>
22. Paterson AD, Lopes-Virella MF, 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(11):1958-1967. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192971>
23. 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: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq061>
24. Qi L, Cornelis MC, 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: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq057>
25. Enroth S, Johansson A, Enroth SB, et al. Strong effects of genetic and lifestyle factors on biomarker variation and use of personalized cutoffs. *Nature Communications*. 2014;5:4684. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5684>
26. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nature Communications*. 2017;8:14357. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms14357>
27. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558:73-79. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0175-2>
28. Emilsson V, Ilkov M, Lamb JR, et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769-773. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aag1327>
29. 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. *Journal of Medical Genetics*. 2019;56:607-616. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105965>
30. Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>
31. Litovskij IA, Gordienko AV. Discussion issues of the pathogenesis of gastroduodenal ulcers. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;4(52):197-204. Russian.
32. GeneCards: The Human Gene Database [Internet] [cited 2022 July 22]. Available from: <https://www.genecards.org>
33. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet] [cited 2022 July 22]. Available from: <https://www.omim.org>
34. Oguma J, Ozawa S, Sakakibara T, et al. Prognostic impact of *LY6K* and *CDCA1* expression for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;5(2):194-203. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12415>
35. Sharonov GV, Balatskaya MN, Tkachuk VA. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins as regulators of cortical cytoskeleton. *Biochemistry*. 2016;81(6):844-859. Russian.

Статья поступила в редакцию 31 ноября 2022 г.
Поступила после доработки 5 января 2023 г.
Принята к печати 3 февраля 2023 г.

Received 31 November 2022

Revised 5 January 2023

Accepted 3 February 2023

Информация об авторе

Ольга Викторовна Рашина, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: helga-witch@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1182-7201>.

Information about the author

Olga V. Rashina, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: helga-witch@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1182-7201>.