



Роль SNP×SNP взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки*

Рашина О. В., Сорокина И. Н., Орлова В. С., Ефремова О. А., Батлуцкая И. В., Чурносов М. И., Пономаренко И. В.
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, (ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Рашина О. В., Сорокина И. Н., Орлова В. С., Ефремова О. А., Батлуцкая И. В., Чурносов М. И., Пономаренко И. В. Роль SNP×SNP взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(4): 37–42. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-37-42

✉ **Для переписки:**
Рашина
Ольга Викторовна
rashina.med.gen
@yandex.ru

Рашина Ольга Викторовна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин
Сорокина Инна Николаевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин
Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 2, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2
Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин
Пonomаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин

Резюме

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

Введение: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта с распространенностью 4–15%, возникает в 4 раза чаще по сравнению с язвенной болезнью желудка и поражает лиц от 30 до 55 лет. Вклад наследственных факторов в этиопатогенез заболевания составляет 5,5–50%.

Цель исследования: Оценить роль SNP×SNP взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы: Выборка составила 182 больных ЯБ ДПК и 347 индивидуумов контрольной группы, регуляторный потенциал полиморфных вариантов оценивался при помощи интернет-ресурсов, генотипирование проводилось методом ПЦР. Изучение интерлокусных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ЯБ ДПК, проводилось с помощью модификации метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) — Model-Based-MDR (MB-MDR). Визуализация данных осуществлялась в виде дендрограммы и графа с помощью программного обеспечения MDR (v. 3.0.2).

Результаты: Шесть из 9 изученных SNPs в составе 5 значимых моделей интерлокусных взаимодействий участвуют в формировании ЯБ ДПК. В наибольшее количество моделей входят rs2294008 гена *PSCA*, rs8176720 и rs579459 гена *ABO*. Данные полиморфные варианты обладают выраженным регуляторным потенциалом во многих органах (тканях), в т.ч. в органах пищеварительной системы.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AMIEAH



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-224-4-37-42>

The role of SNP×SNP interactions of polymorphic loci of candidate genes in the pathogenesis of duodenal ulcer*

O. V. Rashina, I. N. Sorokina, V. S. Orlova, O. A. Efremova, I. V. Batlutskaya, M. I. Churnosov, I. V. Ponomarenko

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

For citation: Rashina O. V., Sorokina I. N., Orlova V. S., Efremova O. A., Batlutskaya I. V., Churnosov M. I., Ponomarenko I. V. The role of SNP×SNP interactions of polymorphic loci of candidate genes in the pathogenesis of duodenal ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 37–42. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-37-42

✉ **Corresponding author:**

Olga V. Rashina
rashina.med.gen
@yandex.ru

Olga V. Rashina, postgraduate at the department of medical and biological sciences; ORCID: 0000-0002-1182-7201

Inna N. Sorokina, D. Sc. (Biology), Docent, Professor of the Department of Medical and Biological sciences; ORCID: 0000-0001-9438-4858

Valentina S. Orlova, D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0003-3882-9191

Olga A. Efremova, D. Sc. (Medicine), Docent, Professor of the department of Internal Diseases № 2, Head of the Department of Internal Diseases № 2; ORCID: 0000-0002-6395-1626

Irina V. Batlutskaya, D. Sc. (Biology), Docent, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology; ORCID: 0000-0003-0068-6586

Mikhail I. Churnosov, D. Sc. (Medicine), Professor, Honoured Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Medical and Biological sciences; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Irina V. Ponomarenko, D. Sc. (Medicine), Docent, Professor of the Department of Medical and Biological sciences; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Summary

* Illustration to the article is on the colored inset of the Journal (p. I).

Introduction: Duodenal ulcer is the most common disease of the gastrointestinal tract with a prevalence of 4–15%, occurs 4 times more often in prevalence with peptic ulcer and occurs more often from 30 to 55 years. The contribution of hereditary factors to the etiopathogenesis of diseases is 5.5–50%.

Objective: to evaluate the role of SNP×SNP interactions of polymorphic loci of candidate genes (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) in the development of duodenal ulcer (DU).

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

Results: Six out of 9 studied SNPs as part of 5 significant models of interlocus interactions are involved in the formation of duodenal ulcer. The largest number of models includes rs2294008 of the *PSCA* gene, rs8176720 and rs579459 of the *ABO* gene. These polymorphic variants have a pronounced regulatory potential in many organs (tissues), incl. in the organs of the digestive system.

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

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта с распространенностью 4–15% и преимущественным поражением лиц в возрасте от 30 до 55 лет. При язвенной болезни локализация

патологического процесса в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем в желудке [1].

В этиопатогенез ЯБ ДПК вовлечено огромное количество внешних и внутренних факторов риска (нарушение режима употребления пищи, инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), частое

применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), стрессовый фактор, курение, прием алкоголя, патология нервной и/или гуморальной регуляции, циркуляторно-гипоксические поражения, наследственные факторы и др.) [2–9].

В настоящее время проведено лишь два полногеномных ассоциативных исследования ЯБ: [10, 11], в результате которых установлены значимые ассоциации с заболеванием 10 локусов 8 генов: *PSCA* (rs2294008, rs2976388), *ABO* (rs505922, rs687621), *MUC6* (rs78459074), *FUT2* (rs681343), *CCKBR* (rs10500661), *MUC1* (rs147048677), *GAST* (rs34074411), *CDX2* (rs9581957). Репликативные исследования GWAS-значимых для ЯБ однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP) немногочисленны и проведены лишь для двух локусов (rs2294008, rs505922) [12, 13, 14], однако с ЯБ ДПК ассоциирован только полиморфный вариант rs2294008 [12, 13]. Также немногочисленными являются ассоциативные исследования ЯБ ДПК, в которых спектр изучаемых генов широкий, а результаты нередко неоднозначны и противоречивы.

При ЯБ ДПК развивается хронический воспалительный процесс, в котором активно участвуют молекулы клеточной адгезии [15], следовательно, генетические детерминанты последних представляют интерес для изучения в качестве генов-кандидатов

заболевания. Проведенные полногеномные исследования позволили выявить более 20 полиморфных локусов, играющих роль в детерминации уровня молекул клеточной адгезии. Во многих работах показана значимая связь полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs8176746, rs2519093, rs649129, rs507666) с уровнем селективных и других молекул адгезии в плазме крови [16]. Учитывая, что по данным полногеномных исследований обнаружены ассоциации rs505922 [10] и rs687621 [11] гена *ABO* и с риском развития ЯБ, 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: оценить роль SNP×SNP взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов (rs2294008, rs505922, rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) в развитии ЯБ ДПК.

Материалы и методы

Выборка для исследования была сформирована на базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Обследуемыми являлись коренными жителями Центрального Черноземья РФ русской национальности, между которыми отсутствует родство. Группа больных ЯБ ДПК составила 182 человека, из которых 62 женщины и 120 мужчин. Контрольная группа (347 индивидуумов): 230 женщин и 117 мужчин. Средний возраст обследуемых в каждой группе – 48 лет. Участникам проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией) после добровольного информированного согласия на включение их в исследование. Всего для исследования было отобрано 9 полиморфных вариантов, имеющих выраженный регуляторный потенциал. Оценка проводилась с помощью интернет-ресурсов HaploReg v4.1, GTE Portal и PolyPhen-2. Из них два локуса (rs2294008, rs505922) ассоциированы с развитием ЯБ по данным GWAS [10], семь локусов (rs6136, rs8176720, rs2519093, rs507666, rs651007, rs579459, rs649129) ассоциированы с уровнем молекул клеточной адгезии

в сыворотке крови по данным полногеномных исследований [16]. Генотипирование проводилось на термоциклере CFX-96 (Bio-Rad) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), использовались наборы реагентов, подготовленные ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Популяционно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов-кандидатов ЯБ ДПК определило соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга, были рассчитаны частоты минорных аллелей по всем рассматриваемым локусам (больше 5%). Изучение интерлокусных взаимодействий, ассоциированных с развитием ЯБ ДПК, проведено с помощью модификации метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) – Model-Based-MDR (MB-MDR) [17]. Построены двух-, трех- и четырехлокусные модели SNP×SNP взаимодействий с учетом ковариат: возраст, пол, индекс массы тела. Визуализация SNP×SNP взаимодействий, ассоциированных с развитием ЯБ ДПК, определение их характера и силы осуществлялись в виде дендрограммы и графа с помощью программного обеспечения MDR (v. 3.0.2).

Результаты и обсуждение

При изучении SNP×SNP взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ЯБ ДПК, обнаружено 5 значимых генетических моделей: 2 двухлокусные, 1 трехлокусная и 2 четырехлокусные. Из них наибольший показатель статистики

Вальда имеет трехлокусная модель rs2294008 *PSCA* × rs579459 *ABO* × rs8176720 *ABO* ($W_{\max} = 15,40$). В состав указанных 5-ти моделей входят 6 из 9-ти изучаемых SNPs, причем rs2294008 входит в состав всех 5-ти моделей, rs579459 и rs8176720 – в состав

3-х моделей. В таблице 2 представлены комбинации генотипов, повышающие риск развития ЯБ ДПК. Из них наибольшую значимость имеют: rs2294008 CC × rs2519093 CC ($\beta=0,73$; $p=0,001$); rs2294008 CC × rs651007 CC ($\beta=0,72$; $p=0,003$).

Граф взаимодействия 6-ти локусов генов-кандидатов, ассоциированных с ЯБ ДПК, представлен на рисунке 1. Выраженное антагонистическое взаимодействие отмечено между rs2519093 гена *ABO* и rs2294008 гена *PSCA* ($-0,49\%$); выраженное синергетическое – между rs8176720 гена *ABO* и rs579459 гена *ABO* ($0,39\%$). Наибольший вклад в энтропию признака вносит rs2294008 ($1,31\%$).

Таким образом, анализ межлокусных взаимодействий SNPs, ассоциированных с развитием ЯБ ДПК, показал наличие 5 значимых моделей, в состав которых входят 6 из 9-ти изученных полиморфных локусов. В наибольшее количество моделей входят rs2294008 гена *PSCA*, rs549459 гена *ABO*, rs8176720 гена *ABO*.

Далее был проведен биоинформатический анализ полиморфных вариантов, показавших наибольший вклад в развитие ЯБ ДПК (rs2294008, rs8176720, rs549459).

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

Необходимо отметить, что полученные нами данные полностью согласуются как с результатами ранее выполненного в Японии полногеномного исследования и установившего рисковое значение аллеля С rs2294008 для ЯБ ДПК ($OR=1,84$,

$p=3,92 \times 10^{-33}$) [10], так и с репликативными исследованиями, проведенными по этому локусу среди населения Японии (аллель С, $OR=1,34$; $p=2,28 \times 10^{-6}$) [13] и Испании (аллель Т, $OR=0,52$, $p=0,005$) [12].

Ген антигена стволовых клеток простаты *PSCA* экспрессируется не только в предстательной железе, но и в некоторых других органах, а также в дифференцирующихся эпителиальных клетках желудка. Данный ген кодирует мембранный гликопротеин гликозилфосфатидилинозитол, участвующий в делении и обновлении клеток [10, 13, 18, 19], следовательно, ген *PSCA* за счет различного уровня экспрессии способен участвовать в процессах язвообразования и малигнизация [8,16,17]. Также можно предположить роль указанного гена в этиопатогенезе ЯБ ДПК за счет его влияния на вегетативную нервную систему в качестве модулятора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [18, 19].

Гены, на экспрессию которых влияет rs2294008, вовлечены в процессы роста клеток (*LY6K*, *SLURP1*, *LYPD2*), действуют в качестве модуляторов активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (*LYNX1*, *LY6D*, *SLURP1*, *LYPD2*), а также участвуют в посттрансляционной модификации GPI-заякоренных белков (*PSCA*, *LY6K*, *LYPD2*, *LY6D*), чем также можно объяснить их роль в патогенезе ЯБ ДПК [18, 19, 20].

В состав 3 моделей межлокусных взаимодействий входит полиморфизмы rs8176720 и rs579459. Полиморфный локус rs8176720 расположен на длинном плече хромосомы 9 (9q34.2) в эволюционно консервативном районе, в регионах гистонов, маркирующих энхансеры в 14 тканях, а также в сайтах повышенной чувствительности к ДНКазе в различных тканях, в том числе в мышечной оболочке желудка, слизистой и мышечной оболочках ДПК, толстой и тонкой кишке, пищеводе, нервной системе. Полиморфный локус rs8176720 связан с экспрессией гена *ABO* в 9 органах (тканях), в т.ч. в сигмовидной ($p=4,4e^{-8}$), поперечной ободочной кишке ($p=0,0000031$), надпочечниках ($p=0,0000018$), а также влияет на альтернативный сплайсинг 2 генов (*ABO*, *SURF4*) в 6 органах (тканях), в т.ч. слизистой оболочке пищевода (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811:clu_56031, $p=5,3e^{-11}$), подвздошной кишке (ген *ABO*, Intron Id 133259866:133260811:clu_53509, $p=4,2e^{-8}$).

Однонуклеотидная замена rs579459 локализована в областях, маркирующих промоторы и энхансеры, регуляторных мотивов, в регионах связывания с регуляторными белками NFYA и POL2 и гиперчувствительности к ДНКазе в некоторых органах (тканях), в том числе в слизистой оболочке ДПК, пищеводе, тонкой и толстой кишке. SNP rs579459 значительно 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 оболочках пищевода (ген *ABO*, $p=3,6e^{-14}$, ген *SURF1*, $p=4,4e^{-8}$), в органах нервной системы (структуры головного мозга), надпочечниках; связан 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, $p=7,5e^{-7}$).

Согласно данным литературы, полногеномный поиск ассоциаций показал влияние на уровень Е-селектина полиморфных локусов rs8176720 ($p=6 \times 10^{-13}$) [21] и rs579459 ($p=10^{-29}$) [22]. Полиморфизм rs579459 также участвует в изменении концентрации растворенного в крови Р-селектина ($p=1,86 \times 10^{-41}$) [23], а также молекул адгезии ICAM-2 ($p=3 \times 10^{-67}$), ICAM-5 ($p=5 \times 10^{-40}$), ICAM-4 ($p=5 \times 10^{-20}$), L1CAM ($p=2 \times 10^{-11}$) [24]. В свою очередь, течение ЯБ ДПК характеризуется наличием хронического воспалительного процесса, происходящего в несколько этапов взаимодействия

эндотелия и клеток крови, которые обеспечиваются различными молекулами клеточной адгезии [15]. В том числе, происходит связывание липополисахаридных лигандов бактерии *H. pylori* с Е-селектинами, экспрессирующимся на клетках эндотелия, растворимая изоформа Р-селектина связывается с моноцитами и приводит к экспрессии на их поверхности тканевого фактора, являющегося индуктором свертывания крови. На данном этапе процесс адгезии непрочен и обратим [15, 23]. Взаимодействие молекул клеточной адгезии иммуноглобулинового класса (ICAM – intracellular adhesion molecule) с β_2 интегринами приводит к прочному соединению лейкоцитов и эндотелия [15, 22]. Таким образом, полученные нами результаты о роли rs8176720 и rs579459 гена *ABO* в развитии ЯБ ДПК, согласуются с литературными данными.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P. V. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В. и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
- 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., Чурносков М. И. Гендерные особенности ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием язвенной болезни у населения Центрального Черноземья России. *Генетика*. 2021;57(10):1185–1193. (In Russ.) doi: 10.31857/S0016675821100088.
- 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 гаплоблочная 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rashina O. V. 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. (In Russ.) doi: 10.18413/2658–6533–2023–9–3–0–4.
Рашина О. В. 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.
- 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., Чурносков 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.
- 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., Чурносков 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.
- 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 suscepti-

- bility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 Mar 4;44(4):430–4, S1–2. doi: 10.1038/ng.1109.
11. 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.
 12. García-González M.A., Bujanda L., Quintero E., Santolària S. et al. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer.* 2015;137(6):1362–1373. doi: 10.1002/ijc.29500.
 13. 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.
 14. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One.* 2013;8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0063698.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4–21. (in Russ.) doi: 10.18413/2313–8955–2019–5–1–0–1.
Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4–21. doi: 10.18413/2313–8955–2019–5–1–0–1.
 18. GeneCards: The Human Gene Database: Available at: <https://www.genecards.org>. Accessed: 22.07.2022.
 19. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: Available at: <https://www.omim.org>. Accessed: 22.07.2022.
 20. Oguma J., Ozawa S., Sakakibara T., Kajiwarra H., Nakamura N., Makuuchi H. Prognostic impact of LY6K and CDCA1 expression for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;14;5(2):194–203. doi: 10.1002/ags3.12415.
 21. Suhre K., Arnold M., Bhagwat A. M. et al. Connecting genetic risk to disease endpoints through the human blood plasma proteome. *Nat Commun.* 2017, no8. doi: 10.1038/ncomms14357.
 22. 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.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Nov;29(11):1958–67. doi: 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. *Hum Mol Genet.* 2010 May 1;19(9):1863–72. doi: 10.1093/hmg/ddq061.
 24. Emilsson V., Ilkov M., Lamb J. R. et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science.* 2018 Aug 24;361(6404):769–773. doi: 10.1126/science.aag1327.

К статье

Роль SNP×SNP взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (стр. 37–42)

To article

The role of SNP×SNP interactions of polymorphic loci of candidate genes in the pathogenesis of duodenal ulcer (p. 37–42)

Рисунок 1. Граф SNP×SNP взаимодействий 6-ти генов-кандидатов, ассоциированных с ЯБ ДПК (получен методом MDR).

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

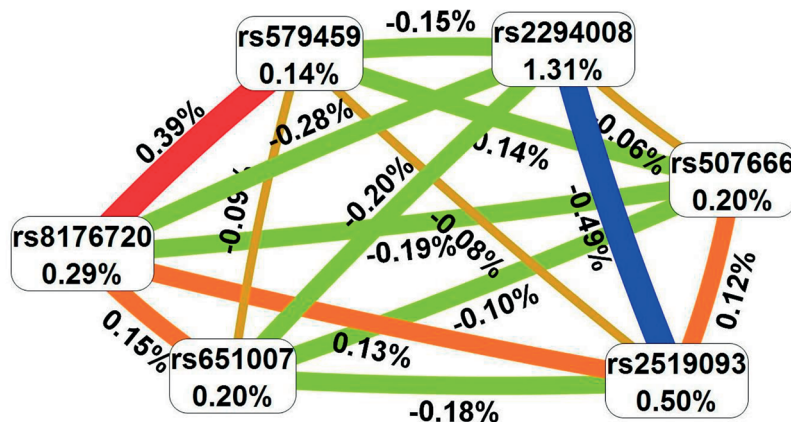


Figure 2. Graph of the most significant 6 candidate genes associated with DU