

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

КУРАМШИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: kuramshina_olga@mail.ru

БАТРАКОВА КСЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

ТУВАЛЕВА ЛИЯ САЛИМЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

ШУВАЕВА ЛИЛИЯ ГАЙСАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7331-5298, Author ID: 917060, ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больным ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: lgshuvaeva@mail.ru

НИГМАТУЛЛИН РУСТЕМ ХАКИМЖАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, канд. мед. наук, заместитель начальника ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Уфа, e-mail: nigrustem@yandex.ru

КУТУЕВ ЗЕМФИР ЗАМИРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-2125-141X, кандидат медицинских наук, начальник поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Уфа, e-mail: doczem@mail.ru

САМСОНОВА ЯННА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5870-8031, биолог клинической лабораторной диагностики ГБУЗ РБ ГКБ №13 г. Уфы, Уфа, e-mail: optimizism2007@rambler.ru

Реферат. Введение. Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение этиологии и патогенеза язвенной болезни, данное заболевание продолжает являться одним из актуальных в современной гастроэнтерологии ввиду широкой распространенности, частоты рецидивов и развития язвенно-деструктивных осложнений. В данной статье рассматривается уровень влияния генетической предрасположенности к формированию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе с позиции взаимосвязи гена-кандидата с клинической картиной заболевания, учитывая различные этнические группы. **Цель.** На основании анализа научной медицинской литературы описать актуальные данные о молекулярно-генетических основах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых системах Google Scholar и Web of science. Всего было изучено более 150 источников, наиболее значимые включены в список литературы. **Результаты и их обсуждение.** В статье отражен современный взгляд на эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с фокусом на роль полиморфизма генов-кандидатов в формировании данной патологии. **Заключение.** Анализ данного обзора литературы показал значимую роль влияния генетических факторов на риск развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также актуальность их дальнейшего изучения с последующей возможностью создания ряда программ для первичной профилактики язвенной болезни и формирования персонализированного подхода при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: язвенная болезнь, факторы развития, генетические маркеры, полиморфизм генов.

Для ссылки: Курамшина О.А., Батракова К.В., Тувалева Л.С. и др. Современный взгляд на генетические аспекты развития язвенной болезни // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.59-64.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).59-64.

CONTEMPORARY VIEW OF THE GENETIC ASPECTS OF ULCER DISEASE DEVELOPMENT

KURAMSHINA OLGA A., ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Therapy (with a course at the Institute of Additional Vocational Education), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: kuramshina_olga@mail.ru

BATRAKOVA KSENIA V., ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Assistant Professor at the Department of Pharmacology (with a course of Clinical Pharmacology), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

TUVALEVA LIA S., ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy (with a course at the Institute of Additional Vocational Education), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

SHUVAEVA LILIA G., ORCID ID: 0000-0001-7331-5298, Assistant Professor at the Department of Therapy and Nursing with Patient Care, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: lgshuvaeva@mail.ru

NIGMATULLIN RUSTEM K., ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, Cand. sc. med., Deputy Head of the Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia, e-mail: nigrustem@yandex.ru

KUTUEV ZEMFIR Z., ORCID ID: 0009-0005-2125-141X, Cand. sc. med., Head of the Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia, e-mail: doczem@mail.ru

SAMSONOVA YANNA E., ORCID ID: 0000-0002-5870-8031, Biologist of clinical laboratory medicine at Ufa City Hospital 13, Ufa, Russia, e-mail: optimizism2007@rambler.ru

Abstract. Introduction. Despite a considerable quantity of studies focused on the etiology and pathogenesis of ulcer disease, this condition continues to be one of the most relevant in the modern gastroenterology due to its prevalence, relapse rates, and the development of ulcerative-destructive complications. This article deals with the influence level

of the genetic predisposition to forming gastric and duodenal ulcers, including from the standpoint of the interrelation between the candidate gene and the disease pattern, considering various ethnic groups. **Aim.** Based on the analysis of scientific medical literature, we are aiming at describing the current data on the molecular genetic basis of gastric and duodenal ulcers, given its wide prevalence among the population and its great medical and social significance. **Materials and Methods.** We analyzed publications in databases, such as eLibrary, Scopus, and Pubmed, as well as in science search engines, such as Google Scholar and Web of Science. Over 150 sources were studied in total, of which the most significant ones are included in our references herein. **Results and Discussion.** The article reflects a contemporary view of the epidemiological and etiopathogenetic aspects of developing gastric and duodenal ulcers with a focus on the role of polymorphism of candidate genes in forming such pathology. **Conclusion.** The analysis of this literature review showed the importance of how genetic factors affect the risk of developing gastric and duodenal ulcers, as well as the relevance of further studies thereof followed by potentially developing some programs aimed at the primary prevention of ulcer disease and a personalized approach to health care delivery.

Keywords: ulcer disease, developmental factors, genetic markers, gene polymorphism.

For reference: Kuramshina OA, Batrakova KV, Tuvaleva LS et al. Contemporary view of the genetic aspects of ulcer disease development. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 59-64.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).59-64.

Введение. Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся периодами обострения и ремиссии, проявлением чего является возникновение дефекта слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим распространением за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки, формированием зон инфильтрации и тромботического некроза близлежащих тканей [1; 2; 3; 4].

Доказано, что у 11-14% мужчин и у 8-11% женщин присутствует риск развития ЯБ [1; 5]. Безусловно, имеют место и факторы риска, повышающие вероятность развития ЯБ желудка (ЯБЖ) и/или 12-перстной кишки (ДПК). К ним относят заражение *H. Pylori* (HP), активное злоупотребление алкоголем, курение, длительное использование ряда лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты [6], глюкокортикостероиды, цитостатики и др., частые стрессовые состояния [7], психосоматические аспекты и многое другое [1; 2; 3; 8; 9].

Но, стоит отметить, что у пятой доли пациентов, страдающих ЯБ, в процессе диагностики не подтверждается инфицирование HP [10], а в анамнезе отсутствует указание на иные факторы риска, провоцирующие данное заболевание, что позволяет верифицировать это состояние, как идиопатическую язву [1; 2; 11]. Патогенетические аспекты развития идиопатической язвы полностью не изучены, но основная роль отведена нарушению баланса между защитными элементами слизистой оболочки и факторами агрессии [1; 2; 4; 12].

Как известно, основа патогенеза ЯБ заключается в дисбалансе между элементами агрессивного звена язвообразования (повышение синтеза гастрина, пепсина, пепсиногена, увеличения количества обкладочных клеток, нарушение моторики, инфицированность HP) и факторами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК [1; 2; 4; 8; 9].

В настоящее время активно изучаются иные механизмы, способствующие развитию ЯБ. И, определенно, одной из важных задач является изучение молекулярно-генетических основ ЯБ желудка и ДПК, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение.

Подтверждают важную роль генетической предрасположенности данные о семейном характере заболевания. Так, у родственников первой степени родства ЯБ ДПК диагностируется существенно чаще (до 7 раз) в сравнении с данными в общей популяции [13; 14; 15]. Стоит отметить и ранний дебют, наличие клинической картины с выраженным болевым синдромом, частую декомпенсацию и высокий риск развития осложнений [13; 14; 15].

Цель исследования: обобщение актуальных данных о молекулярно-генетических основах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых системах Google Scholar и Web of science. Всего было изучено более 150 источников, наиболее значимые включены в список литературы.

Результаты и их обсуждение. Рашина О.В. и соавт. (2021) проанализировали научную медицинскую литературу в отношении генов-кандидатов, способных участвовать в формировании язвенной болезни [16]. Большую часть из них представляют гены-цитокинов, такие как интерлейкины, факторы некроза опухоли [16; 17; 18; 19].

По результатам исследования Солодиловой М.А. (2010) было выявлено, что гены ферментов антиоксидантной системы способны предрасполагать к развитию ЯБ. Показано, что генотип *CC* гена *GSR* чаще наблюдался у пациентов с ЯБ ДПК ($OR=1,66$; $p=0,01$) и ЯБЖ ($OR=1,67$; $p=0,02$), когда генотип *TC* данного гена – в контрольной группе ($OR=0,68$; $p=0,04$) [20].

Половников А.В. и соавт. (2009) изучали связь однонуклеотидных замен гена *TNFA* с клинической картиной заболевания. Группа исследователей заключила о наличии вышеуказанной связи: полиморфный вариант–308G/A оказывал влияние на размер язвенного поражения ($p=0,03$) и предрасполагал к развитию кишечной диспепсии ($p=0,05$); 238G/A – воздействовал на развитие желудочной диспепсии ($p=0,04$) и рефлюкс-эзофагита ($p=0,05$), а 863C/A – на перфорацию ($p=0,04$) [21]. Исследователи из Мексики выявили высокий риск развития

ЯБ у пациентов с носительством аллеля С гена HSP70–1 (OR=3,08, p=0,032) [22].

Не менее актуально исследование влияния полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии ЯБ [23; 24]. По данным Tourani M. и соавт. (2017), изучавших однонуклеотидные замены гена Toll-подобных рецепторов 4 типа TLR4 +896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), +1196C/T (rs4986791) (Thr399Ile) и +3725G/C (rs11536889), риск развития ЯБ отмечался лишь у носителей генотипов СТ+ТТ (rs4986791) (OR=4,39, p=0,01) [24]. Pohjanen V.M. и соавт. (2015) изучили связь полиморфизма гена Toll-подобных рецепторов 4 типа TLR4 +896A/G (rs4986790) и +1196C/T (rs4986791) с развитием ЯБ. Авторы резюмировали, что у гомозигот по дикому типу (генотип GG – rs4986790, генотип TT rs4986791) было зафиксировано увеличение концентрации гастрина-17 в сыворотке крови, что приводило к повышению риска развития ЯБ (OR=4,39, p=0,001) за счет усиления интенсивности желудочной секреции [23].

Как известно, ЯБ ДПК и рак желудка (РЖ) могут быть связаны с носительством НР, но, стоит отметить, что более низкий риск развития РЖ выявлен у пациентов, страдающих ДПК, в сравнении с теми, у кого диагностирована ЯБЖ [4; 16; 25]. Ряд эпидемиологических исследований подтвердили Т-аллель PSCA rs2294008 в качестве фактора, способного спровоцировать РЖ, также была обнаружена связь между С-аллелем rs2294008 и риском развития ЯБ ДПК и ЯБЖ [16]. Usui Y. и соавт. (2019) исследовали связь между вариациями PSCA и риском развития ЯБДК и ЯБЖ у населения Японии [16; 25]. Исследователи резюмировали связь С-аллель PSCA rs2294008 с оценкой отношения шансов на аллель 1,34 (95% ДИ, 1,18-1,51; P = 2,28 × 10⁻⁶) для риска ЯБ ДПК, отметив отсутствие зависимости от гендерно-возрастных факторов, курения, употребления алкоголя, инфицирования НР, что позволило подтвердить связь между С-аллелем PSCA rs2294008 и риском развития ЯБ ДПК у японской популяции [25].

Доказано, что инфильтрация иммунных клеток занимает существенную роль в регуляции ЯБ и РЖ, но непосредственные регуляторы клеточных сигнальных центров в настоящее время окончательно не изучены. Так, Wang Z. и соавторы (2022) в биоптатах слизистой оболочки желудка, полученных у пациентов с ЯБ и РЖ, определяли гены, склонные к дифференциальной экспрессии. В результате были определены 437 дендридных существенных и для ЯБ и для РЖ. Для анализа выживаемости были отобраны гены NRP2 и SEMA3D, коэффициент опасности преобладал у SEMA3D, который и был идентифицирован как центр канцерогенеза ЯБ [26].

Одну из немаловажных позиций занимают эндопептидазы - матриксные металлопротеиназы (ММП), являющиеся ключевыми агентами в ремоделировании внеклеточного матрикса, а также в процессах клеточной пролиферации и воспаления [2; 27]. Синтез данных эндопептидаз производят не только макрофаги и нейтрофилы, но и непосред-

ственно эпителиоциты желудка и двенадцатиперстной кишки [2; 28; 29]. Экспериментально было исследовано влияние ряда ММП (ММП - 1, ММП - 3, ММП - 9, ММП - 13) на формирование ЯБ [30; 31; 32; 33], наибольшая активность на ранней стадии хронической формы ЯБ была зарегистрирована у ММП-9 [2].

Миняйло О.Н. и соавт. (2021) изучили потенциальную роль полиморфизмов ММП - 1, ММП - 3, ММП - 8, ММП - 9 в развитии ЯБ у кавказской популяции Центрального региона России. Было выявлено, что у пациентов, имеющих аллель G локуса SNPs rs17576 отмечается более высокий риск развития данной патологии, в то время как гаплотип AACG rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577, напротив, показал тенденцию к снижению риска. Помимо вышеуказанного, аллели С rs3918249 и G rs17576, гаплотип CG rs3918249-rs17576 увеличивают риск развития НР-ассоциированной ЯБ [4]. Авторы резюмировали, что локусы, оказывающие влияние на формирование ЯБ, способны воздействовать на 17 генов и на процессы альтернативно-го сплайсинга 17 генов [2].

На территории Республики Башкортостан проводилось исследование полиморфизмов генов ММП и их тканевых ингибиторов: MMP-1 (rs1799750–1607G>GG, rs494379–519A>G), MMP-2 (rs2285052–735C>T), MMP-3 (rs3025058–11715A>6A), MMP-9 (rs3918242–1562C>T, rs17576 836A>G), MMP-12 (rs2276109–82A>G), TIMP-2 (rs8179090–418G>C), TIMP-3 (rs9619311–1296T>C) у пациентов различных этнических групп, страдающих ЯБЖ и ЯБ ДПК [19; 34]. Было определено, что генотип AG полиморфного локуса rs494379 гена MMP-1–519A>G увеличивает риск развития ЯБ у русских и татар (OR=1,66, p=0,05; OR=2,37, p=0,001), а иной его однонуклеотидный полиморфизм -1607G>GG (rs1799750) повышает риск развития данной нозологии у татар (генотип 2/1) (OR=1,94, p=0,02) [19; 34]. Протективное воздействие на формирование ЯБ оказывает комбинация генотипов AA (rs494379) и 1/1 (rs1799750) (OR=0,35, p=0,03), а также генотип 6A/5A (rs3025058) гена MMP-3 (OR=0,43, p=0,03), встречающиеся чаще у здоровых субъектов исследования [19; 34]. Также было выявлено, что генотип AA гена MMP-9 снижает риск развития ЯБ (OR=0,49, p=0,007), а генотип AG (rs17576 +836A>G), напротив, его увеличивает [7; 35]. В группе больных ЯБ чаще встречались генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта –1296T>C (rs9619311) гена TIMP-3 как у татар (OR=3,43, p=0,0001 и OR=2,71, p=0,0001), так и у русских (OR=4,54, p=0,0001 и OR=2,84, p=0,0001 соответственно) [19; 34].

Shirafkan F. и соавторы (2021) исследовали уровень экспрессии генов TLR1, TLR3 и TLR7 при эрозии, ЯБЖ и РЖ. Данные исследователи заключают, что при эрозии желудка преимущественно наблюдалась экспрессия TLR1 и TLR7, когда при раке желудка - снижение. TLR3 показал высокий уровень экспрессии при эрозии, а TLR1 -сверхэкспрессию при ЯБЖ. TLR4 и TLR9 имели самую высокую и самую низкую экспрессию соответственно при РЖ.

Вышеуказанное позволяет сделать вывод, что экспрессия TLRs, особенно TLR1, TLR3 и TLR7, заметно снижается при данных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [36].

На поверхности клеток желудочно-кишечного тракта расположен P – гликопротеин, кодируемый геном ABCB1, полиморфизм которого, такой как T-129C (rs3213619), может повлиять на развитие ЯБ. Żebrowska-Nawrocka M. и соавт. (2019) исследовали данное направление, определив, что статистически достоверных различий в частоте генотипов T-129C между больными ЯБ и здоровыми лицами ($p=0,3977$) не выявлено [37]. Также не было статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов T-129C между пациентами, инфицированными и неинфицированными НР-инфекцией ($p=0,1743$) [37].

Одним из членов семейства генов CATERPILLER (CLR) является CARD4/NOD1, участвующий в распознавании энтероинвазивных бактерий, таких как НР, и последующего иммунного ответа. T. Nguyen и соавторы исследовали полиморфизм гена CARD4/NOD1 (E266K) и его связь с инфекцией НР. Было определено, что частота инфицирования *Helicobacter pylori* не отличалась между пациентами с разными вариантами E266K (дикий тип ($n=80$) - 54%, гетерозиготы ($n=71$) - 65% и гомозиготы ($n=35$) - 43%, $p=0,09$) [25]. У больных, инфицированных НР, распространенность пептических язв во время эндоскопического исследования составила 19%, 17% и 47% для E266K дикого типа, гетерозиготы и гомозиготы. ($p=0,049$) [38]. Авторы резюмируют, что носители полиморфизма гена E266K CARD4/NOD1, инфицированные НР имеют более высокий риск формирования пептической язвы [38].

Известно, что ряд цитокинов непосредственно участвуют в регуляции иммунного ответа при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта [39; 40]. В связи с этим M.U. Tursunova и соавторы (2021) изучили степень участия полиморфизма rs3024491 гена IL-10 в развитии гастрита и ЯБ желудка у населения Узбекистана [40]. Исследование показало, что статистические значимые различия выявлены не были, что указывает на отсутствие прямой связи полиморфизма rs3024491 гена IL-10 с возникновением гастрита или же ЯБ [40]. Авторы считают, что генетический механизм развития данной нозологии имеет комплексный характер, когда имеет место сочетанное воздействие нескольких генов, а роль какого-либо одного гена невелика [4; 40].

Sanaei M.-J. и соавторы (2021) исследовали позицию экспрессии CCL18, CCL28 и CXCL13 у НР-положительных пациентов по сравнению с НР-негативными с последующим определением ее ассоциации с различными клиническими исходами и факторами вирулентности [35]. Показано, что экспрессия CCL18, CCL28 и CXCL13 у НР-положительных пациентов была существенно выше, чем у НР-негативных, экспрессия CCL18 и CXCL13 с oipA+ и babA2+ у пациентов с выявленным инфицированием НР значимо превышала данный показатель у аналогичных пациентов с oipA и babA2. Было

обнаружено, что экспрессия CCL18 и CXCL13 значительно повышена у НР-положительных лиц с гастритом по сравнению с НР-положительными больными с ЯБ желудка. Экспрессия CCL28 была значительно выше у НР-положительных субъектов с ЯБ желудка по сравнению с НР-положительными субъектами с гастритом. Все вышеперечисленное позволило авторам сделать вывод, что повышение CCL18 и CXCL13 может быть вовлечено в патогенез НР-ассоциированного гастрита, в то время как увеличение CCL28 может быть вовлечено в патогенез НР-ассоциированной ЯБ [35].

Заключение. За последние десятилетия получено множество данных о значимости различных генетических факторов в формировании ЯБЖ и ДПК. Данное заболевание, как известно, является мультифакториальным, что показывает необходимость изучения генов-кандидатов, а также механизмов, регулирующих связь между эндогенными и экзогенными факторами риска. Таким образом, в дальнейшем все вышеперечисленное будет иметь клиническое значение для разработки программ первичной профилактики ЯБ и персонализированной медицинской помощи.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018. – Т. 28, вып. 1. – С. 55-70. [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL et al. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2018; 28(1): 55-70. (In Russ.)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Миняйло О.Н., Пономаренко И. В., Решетников Е.А. и др. Функционально значимые полиморфизмы гена MMP-9 ассоциированы с язвенной болезнью у кавказской популяции Центральной России // Sci Rep. – 2021. – Т. 11. – С. 13515. [Minjajlo ON, Ponomarenko IV, Reshetnikov EA et al. Funktsional'no znachimyye polimorfizmy gena MMP-9 assotsiirovany s yazvennoy bolezny'u u kavkazskoy populyatsii Tsentral'noy Rossii [Functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene are associated with peptic ulcer in the Caucasian population of Central Russia]. Sci Rep [Sci Rep]. 2021;

- 11: 13515. (In Russ.]. DOI:10.1038/s41598-021-92527-y
3. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390: 613- 624. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
 4. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Mo Med*. 2018; 115(3): 219-224.
 5. Chan FKL, Lau JYW. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015; 14.
 6. Huang JQ, Sridhar S, Huang JQ, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet*. 2002; 359 (9300): 14-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2
 7. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13: 498-506. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052
 8. Søreide K, Kenneth Th, Ewen MH et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015; 386(10000): 1288-1298. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7
 9. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic ulcer disease: A brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J. Clin.Med*. 2019; 8(2): 179. DOI: 10.3390/jcm8020179
 10. Оганезова И.А. Авалуева Е.Б. Helicobacter pylori-негативная язвенная болезнь: исторические факты и современные реалии // Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология. – 2017. – С.16–20. [Oganeyzova IA, Avalueva EB. Helicobacter pylori-negative peptic ulcer disease: historical facts and modern realities [Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: historical facts and modern realities]. *Farmateka. Gastroenterologiya/ Gepatologiya* [Pharmateka. Gastroenterology/ Hepatology]. 2017; 16–20. (In Russ.)].
 11. Charpignon C. Lesgourgues B, Pariente A, Nahon S, Pelaquier A. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake / C. Charpignon, B. Lesgourgues, A. Pariente, S. Nahon, A. Pelaquier et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013; 38(8): 946 - 954. DOI:10.1111/apt.12465
 12. De Datta D, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(10): 2883–2895. DOI:10.3748/wjg.v21.i10.2883
 13. Курамшина О.А., Крюкова А.Я. Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально- личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – Т. 11. – С. 53–56. [Kuramshina OA, Kryukova AYA. Kliniko-endoskopicheskaya kharakteristika i emotsional'no- lichnostnaya sfera bol'nykh yazvennoy bolezni'yu dvenadtsatiperstnoy kishki, imeyushchikh nasledstvennyuyu predraspolozhennost' [Clinical and endoscopic characteristics and emotional and personal sphere of patients with duodenal ulcer with hereditary predisposition]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Basic research]. 2011;11: 53–56. (In Russ.)].
 14. Курамшина О.А. Клинико-патогенетические особенности формирования и течения ЯБДПК у лиц молодого возраста: автореф. дис.на соиск. учен. степ. док. мед. наук. Москва. – 2017. – 52 с. [Kuramshina OA. Kliniko-patogeneticheskiye osobennosti formirovaniya i techeniya YABDPK u lits molodogo vozrasta [Clinical and pathogenetic features of the formation and course of DU in young people]: avtoref. dis.na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Moskva; 2017. p. 52. (In Russ.)].
 15. Шекера О.Г., Мельник Д.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых и детей: факторы риска (обзор литературы) // *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*. – 2015. – Т. 3. – С. 90–94. [Shekera OG, Mel'nik DV. Yazvennaya bolezni' dvenadtsatiperstnoy kishki u vzroslykh i detey: faktory riska (obzor literatury) [Duodenal ulcer in adults and children: risk factors (review)]. *Vestnik KGMA im. I. K. Akhunbayeva* [Bulletin of KSMa them. I. K. Akhunbaeva.]. 2015; 3: 90–94. (In Russ.)].
 16. Рашина О.В., Чурносов М.И. Гены-кандидаты язвенной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – Т. 186, вып. 2. – С. 52–57. [Rashina OV, Churnosov MI. Geny-kandidaty yazvennoy bolezni [Candidate genes for peptic ulcer disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2021; 186(2): 52–57. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57
 17. Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World journal of Gastroenterology*. 2010; 16(10): 1188–200. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1188
 18. Mattar R, Marques SB, dos Santos, et al. A possible role of IL-1RN gene polymorphism in the outcome of gastrointestinal diseases associated with H.pylori infection. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013; 6: 35–41. DOI: 10.2147/CEG. S42260
 19. Нургалиева А.Х., Шаймарданова Э.Х., Хидиятова И.М. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан // *Генетика*. – 2014. – Т. 50, вып. 12. – С. 1455. [Nurgaliyeva AKH, Shaymardanova EK., Khidiyatova IM et al. Assotsiatsii polimorfnykh variantov genov tsitokinov s riskom razvitiya yazvennoy bolezni v respublike Bashkortostan [Associations of polymorphic variants of cytokine genes with the risk of developing peptic ulcer in the Republic of Bashkortostan]. *Genetika* [Genetics]. 2014; 50(12): 1455. (In Russ.)].
 20. Солодилова М.А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям человека: автореф. дис.на соиск. учен. степ. док. мед. наук. Москва. 2009. – с. 49. [Solodilova MA. Vovlechenost' polimorfizma genov fermentov antioksidantnoy sistemy v formirovaniye predraspolozhennosti k mul'tifaktorial'nyum zabolevaniyam cheloveka [Involvement of antioxidant system enzyme gene polymorphism in the formation of predisposition to human multifactorial diseases]: avtoref. dis.na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Moskva. 2009. s. 49. (In Russ.)].
 21. Полоников А.В., Иванов В.П., Солодилова М.А. и др. Влияние трех точковых мутаций в промоторе гена TNF- альфа на клинические проявления и осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – Т.1. – С. 8–11. [Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA et al. Vliyaniye trekh tochkovykh mutatsiy v promotore gena TNF- al'fa na klinicheskiye proyavleniya i oslozhneniya yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Effect of

- three point mutations in the TNF-alpha gene promoter on clinical manifestations and complications of gastric and duodenal ulcer]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2009; 1: 8-11. (In Russ.).
22. Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer*. 2010; 126(8): 1861-1868. DOI: 10.1002/ijc.24773
 23. Pohjanen VM, Koivurova OP, Huhta H, et al. Toll-Like Receptor 4 Wild Type Homozygosity of Polymorphisms +896 and +1196 Is Associated with High Gastrin Serum Levels and Peptic Ulcer Risk. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131553. DOI: 10.1371/journal.pone.0131553
 24. Tourani M, Habibzadeh M, Shokri-Shirvani J, et al. Association of Helicobacter pylori infection with Toll-like receptor-4 Thr399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran. *APMIS*. 2018; 126(1): 76-84. DOI: 10.1111/apm.12779
 25. Usui Y, Matsuo K, Oze I, et al. Impact of PSCA Polymorphisms on the Risk of Duodenal Ulcer. *Journal of epidemiology*. 2021; 5; 31(1): 12-20. DOI: 10.2188/jea.JE20190184
 26. Wang Z, Wei Y, An L, et al. SEMA3D Plays a Critical Role in Peptic Ulcer Disease-Related Carcinogenesis Induced by H. pylori Infection / Wang Z, Wei Y, An L et al. // *Int J Gen Med*. 2022; 15: 1239-1260. DOI:10.2147/IJGM.S343635
 27. Shahin M. Remodeling of extracellular matrix in gastric ulceration. *Microsc. Res. Tech*. 2001; 53: 396-408.
 28. Tarnawski AS, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr. Med. Chem*. 2012; 19: 16-27.
 29. Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, et al. Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants. *Free. Radic. Biol. Med*. 2006; 41: 911-925.
 30. Chakraborty S, Stalin S, Das N, et al. The use of nano-queretin to arrest mitochondrial damage and MMP-9 upregulation during prevention of gastric inflammation induced by ethanol in rat. *Biomaterials*. 2012; 33: 2991-3001.
 31. Kim SJ, Park YS, Paik HD, et al. Effect of anthocyanins on expression of matrix metalloproteinase-2 in naproxen-induced gastric ulcers. *Br. J. Nutr*. 2011; 106: 1792-1801.
 32. Singh LP, Mishra A, Saha D, Swarnakar S. Doxycycline blocks gastric ulcer by regulating matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 3310-3321.
 33. Singh LP, Sharma AV, Swarnakar S. Upregulation of collagenase-1 and -3 in indomethacin-induced gastric ulcer in diabetic rats: Role of melatonin. *J. Pineal. Res*. 2011; 51: 61-74.
 34. Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Хидиятова И.М. и др. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни // *Генетика*. – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 364–375. [Shaymardanova EKH, Nurgaliyeva AKH, Khidiyatova IM et al. Rol' allel'nykh genov matritksnykh metalloproteinaz i ikh tkanevykh ingibitorov v razvitii yazvennoy bolezni [The role of allelic genes of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the development of peptic ulcer]. *Genetika [Genetics]*. 2016; 52(3): 364–375. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0016675816020119
 35. Sanaei MJ, Shirzad H, Soltani A, Abdollahpour-Alitappeh M, Shafiq MH, Rahimian G, Mirzaei Y, Bagheri N. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 Expression is Associated with the Risk of Gastritis and Peptic Ulcer Disease in Helicobacter Pylori infection. *Am J Med Sci*. 2021; 361(1): 43-54. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.030
 36. Shirafkan F, Shokri-Shirvani J, Morakabati P, et al. Expression of TLR1, TLR3 and TLR7 genes remarkably down-regulated from erosion to peptic ulcer and gastric cancer development. *Gene Report*. 2021; 24: 101229. DOI: 10.1016/j.genrep.2021.101229
 37. Żebrowska-Nawrocka M, Jeleń A, Pietrzak J, et al. Polymorphism at position T-129C in the promoter region of ABCB1 gene in peptic ulcer patients: a case control study. *Research Square*. 2019. DOI: 10.21203/rs.2.13918/v1
 38. Nguyen T, van Oijen MGH, Janssen MJR, et al. E266K CARD4/NOD1 gene polymorphism increases the risk for peptic ulceration in Vietnamese Helicobacter pylori infected patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 18(1). DOI:10.1097/00042737-200601000-00176
 39. Lehours P, Ferrero RL. Review: Helicobacter: Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter*. 2019; 24 Suppl 1: e12644. DOI: 10.1111/hel.12644
 40. Tursunova MU, Boboev KT, Matkarimova DS, et al. Features of Gene Polymorphism Il10 G-1082a (Rs3024491) in patients with gastric and duodenal ulcer in Uzbekistan. *Annals of R.S.C.B*. 2021; 25(4): 6610 – 6620