

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23>

## Клиническое значение изучения генетического полиморфизма факторов адгезии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях

Лифшиц Г.И.<sup>1,2</sup>, Шрайнер Е.В.<sup>1,2</sup>, Кох Н.В.<sup>1,2</sup>, Воронина Е.Н.<sup>3</sup>, Хавкин А.И.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1, 630090, Россия

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, проспект Лаврентьева, 8, 630090, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

<sup>4</sup> Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород, ул. Победы, 85, 308015, Россия

**Для цитирования:** Лифшиц Г.И., Шрайнер Е.В., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Хавкин А.И. Клиническое значение изучения генетического полиморфизма факторов адгезии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 18–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23

✉ Для переписки:

Лифшиц Галина Израилевна  
gl62@mail.ru

**Лифшиц Галина Израилевна**, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН проф. кафедры внутренних болезней

**Шрайнер Евгения Владимировна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

**Кох Наталья Викторовна**, врач-генетик, научный сотрудник; старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета

**Воронина Елена Николаевна**, к.б.н., руководитель группы молекулярной генетики

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

### Резюме

**Целью** исследования было изучения клинического значения генетического полиморфизма фактора адгезии — генетического локуса rs602662 FUT2 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях.

**Методы:** В исследование включен 91 пациент. Исследование на наличие полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch”. Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

**Результаты:** При оценке вклада генотипа локуса rs602662 гена FUT2 как фактора риска возникновения клинических проявлений при инфекции, вызванной *H. pylori* было выявлено, что аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) имеют клинические симптомы при положительном статусе *H. pylori* составило 0.175 (С.И.=[0.049–0.625]  $\chi^2=7.79$   $p=0.0053$ ).

**Заключение.** В результате проведенного исследования выявлено, что носительство аллеля «А» имеют значимую ассоциативную связь с отсутствием клинических симптомов у пациентов с инфекцией *H. pylori* 0.175 (С.И.=[0.049–0.625]  $\chi^2=7.79$   $p=0.0053$ ).

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, rs602662, FUT2, диспепсия, хронический гастрит

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

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23>

## Clinical significance of studying the genetic polymorphism of adhesion factors in *Helicobacter pylori*-associated diseases

G. I. Lifshits<sup>1,2</sup>, E. V. Shrayner<sup>1,2</sup>, N. V. Kokh<sup>1,2</sup>, E. N. Voronina<sup>3</sup>, A. I. Khavkin<sup>3,4</sup><sup>1</sup> Novosibirsk State University, 1 Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup> Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, 8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia<sup>3</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», 62, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, 115093, Russia<sup>4</sup> Belgorod State Research University, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

**For citation:** Lifshits G. I., Shrayner E. V., Kokh N. V., Voronina E. N., Khavkin A. I. Clinical significance of studying the genetic polymorphism of adhesion factors in *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 18–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-18-23

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

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

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

**Elena N. Voronina**, PhD, Head of Molecular Genetics Group; ORCID: 0000-0002-3405-6980

**Anatoly I. Khavkin**, Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

✉ Corresponding author:

**Galina I. Lifshits**  
gl62@mail.ru

### Summary

**The aim** of the work was to study the clinical significance of the genetic polymorphism of the adhesion factor — the genetic locus rs602662 FUT2 in *Helicobacter pylori*-associated diseases.

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

**Results:** When assessing the contribution of the genotype of the rs602662 locus of the FUT2 gene as a risk factor for the occurrence of clinical manifestations in *H. pylori* infection, it was found that the A allele has a protective effect on the occurrence of clinical symptoms of dyspepsia. The odds ratio (OR) for allele "A" carriers (genotypes A/A and G/A versus G/G) to have clinical symptoms with a positive *H. pylori* status was 0.175 (CI=[0.049–0.625] chi<sup>2</sup>=7.79 p=0.0053).

**Conclusion.** As a result of the study, it was revealed that the carriage of the "A" allele has a significant associative relationship with the absence of clinical symptoms in patients with *H. pylori* infection 0.175 (C.I.= [0.049–0.625] chi<sup>2</sup>=7.79 p=0.0053).

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, rs602662, FUT2, dyspepsia, chronic gastritis

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

### Введение

Открытие связи инфицирования *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка с развитием гастрита и язвенной болезни стало поворотным моментом в истории гастроэнтерологии, определив на многие десятилетия вперед новое направление научных исследований, а также коренным образом изменив подходы к лечению заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Колонизация *H. pylori* вызывает гуморальные и клеточные иммунные ответы со стороны организма человека. Несмотря на перистальтическое

движение кишечного тракта и движение химуса, бактерия устанавливает прочное взаимодействие с эпителиальными поверхностями.

В результате взаимодействия *H. pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка неизбежно возникает воспаление, так как бактерия обладает прямым повреждающим действием. Однако этот эффект усиливается при выделении вакуолизирующего цитотоксина и высвобождении продуктов цитотоксин-ассоциированного гена A [1, 2], присутствующего в геноме всех штаммов *H. pylori*

Таблица 1.  
Факторы патогенности  
*H. pylori*

Table 1.  
*H. pylori* pathogenicity factors

Факторы патогенности	Свойства
CagA	Маркер острова патогенности HP
VacA	Фактор адгезии
BabA	Адгезияассоциированная с группой крови
IceA	Цитотоксичность, контакт с эпителием
OipA	Поддержание воспаления, секреция IL-8
SabA	Поддержание воспаления
FlaA	Обеспечение подвижности
HopQ, HopP, HopZ	Колонизация и обсемененность
HраA	Адгезия и колонизация
HarA	Индукция освобождения свободных радикалов
UreI	Субъединица уреазы

(*Vacuolating cytotoxin-associated gene – vacA*). Более 40 генов патогенности собраны в одном из его сегментов, названном «островом патогенности». Собственно, маркером патогенности и считается высокомолекулярный белок CagA, продукция которого повышает риск развития атрофии в СОЖ в 3 раза. Однако существуют различные подтипы и аллельные комбинации этого гена, в зависимости от которых цитотоксическая активность и плотность колонизации слизистой оболочки желудка может быть различной. Но при любом варианте гена *vacA* активность продуцируемого им цитотоксина возрастает по мере снижения pH желудочного сока [2] (Таблица 1).

Главный фактор патогенности *H. pylori* высокомолекулярный белок CagA обнаруживается в геноме лишь некоторых штаммов *H. pylori*. Инфицирование штаммом, содержащим ген *cagA*, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия. При этом степень обсеменённости слизистой оболочки желудка у пациентов, имеющих этот штамм *H. pylori*, увеличивается в 5 раз [3]. Однако и этот ген имеет аллельные вариации, и, в зависимости от подтипов *cagA* гена, различия отмечаются и в патогенных свойствах *H. pylori*, и в его устойчивости к кислому желудочному содержимому. CagA, используя специфическую транспортную систему, проникает непосредственно в эпителиальные клетки, где подвергается фосфорилированию тирозинкиназами. Тирозин-фосфорилированный CagA активирует систему онкогенных белков, которые индуцируют множественную малигнизацию вследствие морфологической трансформации клеток, а дальнейшее накопление генетических и эпигенетических изменений провоцирует развитие многоступенчатого желудочного канцерогенеза, в том числе гастроинтестинальную карциному. CagA *H. pylori* вызывает потерю полярности в эпителиальных клетках, когда базолатеральные белки переносятся в направлении апикальной поверхности. Поэтому главная детерминанта патогенности *H. pylori* – *cagPAI*, содержащийся в геноме CagA-положительных штаммов, ассоциируется с раком желудка [2, 5–8].

Прикрепление бактерий на поверхности эпителия представляет собой взаимодействие между молекулами рецептора на поверхности клетки-хозяина и молекулами адгезина, обнаруженными

в оболочке бактериальной клетки [2]. На начальном этапе после попадания в желудок *H. pylori*, быстро двигаясь при помощи жгутиков, преодолевает защитный слой слизи, связывается с клеточной мембраной, колонизируя слизистую оболочку желудка [4]. Для проникновения к своему месту обитания – в слой пристеночной слизи, бактерия связывается с антигеном системы Льюиса (антиген Le-b), используя находящийся на ее поверхности адгезин-связывающий антиген – адгезин *babA* [9]. Это взаимодействие является первым и важным этапом патогенности, связанной с *H. pylori*, при этом штаммы с пониженной экспрессией *babA*, по-видимому, являются менее вирулентными [2, 9]. Показано, что прикрепление *H. pylori* к эпителию желудка зависит от антигенов группы крови. Далее была установлена взаимосвязь между антигенами Льюиса и антигенами системы группы крови АВН, которые имеют общий предшественник антиген Н [2]. Льюис-антигены содержатся в эпителиальных клетках желудка и в слизи, защищающей слизистую оболочку. Иммуногистохимический анализ ткани желудочно-кишечного тракта с использованием Fut2-нокаутной мышиной модели показал, что экспрессия структуры Le-b антигена зависит от фермента  $\alpha$ -(1,2)-фукозилтрансферазы кодируемого геном FUT2 (Галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансфераза 2), и идентифицировал муцин MUC5AC (Mucin 5AC, Oligomeric Mucus/Gel-Forming) в качестве молекулы-носителя структуры Le-b [8].

Существуют три варианта антигенов системы Льюиса Le-a и Le-c Le-b, их разнообразие связано с вариантом активности фермента FUT2. Патогенез инфицирования *H. pylori* и дальнейшего повреждения слизистой оболочки желудка, связан с взаимодействием BabA-адгезина именно с антигеном Le-b. Ген FUT2, расположен на хромосоме 19. В гене существуют функциональные аллели, влияющие на активность кодируемого фермента, в результате чего выделяют «секреторов» и «несекреторов» FUT2. Вариант rs602662 влияет на статус FUT2 и секрецию Льюиса антигенов в эпителиальных клетках желез ЖКТ, секреторным является аллель «G», а аллель «A» – не функциональный. Генотип A/A rs602662 связан с появлением антигенов Le-a и Le-c, генотипы G/A и G/G- антиген Le-b. [2, 9]. В целом заражение *H. pylori* зависит от многих факторов

среды: вирулентности, состояние слизистой оболочки, сопутствующих заболеваний, генетических факторов – последние изучены мало и представляют интерес в отношении возможности развития методов персонализированной медицины.

Цель данной работы заключалась в изучении генетического полиморфизма факторов адгезии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях, в частности, ассоциации генетического локуса rs602662 FUT2.

## Методы и материалы

В исследование были включены 91 пациент клиники отдела ЦНМТ ИХБФМ СО РАН, обратившиеся к гастроэнтерологу на прием в возрасте от 18 до 50 лет. Которым были проведены исследование кала на антиген к *Helicobacter pylori*, видеогастродуоденоскопия (ВГДС), «гастропанель».

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа «случай» с диагнозами «язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», «хронический неатрофический гастрит»; положительный статус *H. pylori* (кал на антиген Нр или результаты цитологии СОЖ при ВГДС). 2-я группа «контроль», к которой вошли пациенты, с эпизодическими жалобами на диспепсию при прохождении комплексного обследования, имеющие отрицательный статус антигена к *H. pylori* в кале и IgG в крови, а также не проходившие курс эрадикационной терапии в анамнезе.

Наличие полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 определялось стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе "Real-Time CFX96

Touch" в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН, а результаты интерпретировались с помощью программного обеспечения "CFX Maestro для расширенного статистического анализа данных". Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением рассчитывали М – медиану и 25-й и 75-й квартили (Q25: Q75). Значимость различий качественных характеристик оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  и одностороннего точного критерия Фишера. Сравнение двух независимых групп по признаку с непараметрическим распределением проводили методом Манна-Уитни. Расчет соблюдения равновесия Харди-Вайнберга и соотношения шансов (OR) производился с помощью на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) с помощью программы DeFinetti. Данные считались статистически значимыми при  $p$ - достигнутый уровень значимости  $<0.05$ .

## Результаты и обсуждение

В основную группу было включено 50 пациентов в возрасте от 21 до 50 лет, в контрольную группу вошел 41 пациент в возрасте от 21 до 50 лет. Медиана возраста в основной группе 31 год, в контрольной 35 лет. По полу в основной группе женщин было 76% из 50 больных, в контрольной 78% из 41 больных.

Характер жалоб в группах «случай» и «контроль» существенно отличалась: из 50 пациентов *H. pylori*+ симптомы диспепсии отмечали 36% пациентов (18/50); в группе «контроль» – 9,7% пациентов (4/41). Отмечено наличие связи между инфицированностью *H. pylori* и развитием клинической симптоматики – уровень статистической значимости различий ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=7,08,  $p < 0.01$ ).

В группе «случай» из 18 пациентов постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) был у 10 человек, боли в эпигастрии (БЭ) у 8 человек; в группе контроля ППДС отмечен у 1 человека, БЭ у 3 человек. По ППДС между группами уровень статистической значимости различий (точный двусторонний критерий Фишера равен 0,01094,  $p < 0.05$ ), в отличие от пациентов с БЭ (точный двусторонний критерий Фишера равен 0,333,  $p > 0.05$ ).

Анализ семейного анамнеза показал уровень статистической значимости различий: в группе «случай» 16 человек (32%) из 50 больных отмечали, что у ближайших кровных родственников в анамнезе есть рак желудка или язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки; в группе «контроль» данные наследственности были отмечены

у 5 пациентов (12%) из 4, уровень статистической значимости различий ( $\chi^2 = 4,97$ ,  $p < 0,05$ ). Группы не отличались по количеству курильщиков и пациентов отмечавших выраженное воздействие стрессовых факторов. Положительный статус курения отмечен у 1 пациента из 50 в основной группе и у 2 пациентов из 41 пациента в группе контроля ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,09,  $p > 0.5$ ). Эпизоды сильного стресса отмечали 4 пациента в основной группе и 2 пациента из группы контроля ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,15,  $p > 0.5$ ).

Анализ анамнестических данных выявил, что у пациентов с *H. pylori*+ уровень статистической значимости различий отмечается по отягощенной наследственности и клиническим проявлениям. При этом не выявлено четкой связи клинических проявлений и персистенции *H. pylori*. В то же время, полиморфизм гена GN- $\beta$ 3 CC может нарушать чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка и опорожнение желудка [1]

Для оценки ассоциации генотипа локуса rs602662 гена FUT2 с персистенцией *H. pylori* было проведено генотипирование образцов ДНК пациентов из групп «случай» и «контроль». Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга (Табл. 2).

В результате анализа данных мы не обнаружили ассоциативной связи генотипов и аллелей гена FUT2 (G/G, G/A, A/A) с персистенцией *H. pylori*. Также, не выявлен уровень статистической

**Таблица 2.**  
Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 в группах «случай» и «контроль».

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа «случай»	23 (46)	21 (42)	6 (12)	67 (67)	33 (33)	p=0.72
Группа «контроль»	16 (39)	22 (53,7)	3 (7,3)	54 (65,9)	28 (34,1)	p=0.22

**Table 2.**  
Frequencies of alleles and genotypes of the rs602662 polymorphic locus of the FUT2 gene in the groups “case” and “control”.

значимости различий между распределением генотипов и аллелей в выборках групп «случай» и «контроль». При этом, отношение шансов (OR) иметь положительный статус *H. pylori* у носителей аллеля «G» локуса rs602662 гена FUT2 составило 1.053, С.И.= [0.567–1.953],  $\chi^2=0.03$ ,  $p=0.87$ . То есть, полиморфизм rs602662 гена FUT2 не является прогностическими для *H. pylori*-позитивной серологии по результатам нашего исследования. В то время, при исследовании пациентов жителей южной Европы генотип, ассоциированный с функциональным вариантом FUT2 был фактором риска как статуса *H. pylori*+, так и выраженных клинических проявлений [9]. В другом исследовании получены противоположенные результаты об отсутствии связи ассоциации генотипа секретора FUT2 и *H. pylori*+. Статус секретора определяли по генотипу локуса rs601338 FUT2, который находится в сильном неравновесии по сцеплению с исследуемым нами rs602662. [10, 11].

Для оценки вклада генотипа локуса rs602662 гена FUT2 в риск возникновения клинических проявлений у пациентов *H. pylori*+, группа «случай» была разделена на подгруппы «1» и «2». Подгруппа «1» с положительным статусом *H. pylori* и наличием клинических проявлений –18 пациентов, подгруппа «2» с положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений –32 пациента. Распределение частот генотипов в подгруппах соответствовало закону Харди-Вайнберга (табл. 3).

В распределении аллелей в обеих группах выявлены статистически значимые различия. Аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) иметь клинические симптомы при положительном статусе *H. pylori* составило 0.175 (С.И.= [0.049–0.625]  $\chi^2=7.79$   $p=0.0053$ ). Возможно, это можно объяснить тем, что наличие аллеля «А» не препятствует проникновению *H. pylori* в организм, но создает неблагоприятные условия для проникновения

в слой пристеночной слизи. Таким образом дальнейшая персистенция микроорганизма и появление клинических симптомов у таких пациентов минимально.

Около 80% населения Земли, по данным базы частот аллелей и генотипов «Gnomad» (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), являются носителем функционального аллеля «G» rs602662. Однако, при этом, существуют различия популяционных частот. Так, в восточно-азиатском регионе 100% населения являются носителями функционального аллеля «G». Это свидетельствует о высоко инфицированности *H. pylori*. В южно-азиатском и европейском регионах на долю аллеля «G» приходится 72% и 53%, соответственно [9–13]. По нашим данным, при отсутствии статистически значимых различий частот аллелей rs602662 в группах, процент функционального аллеля «G» составил 66,4%.

Секреторный статус FUT2 опосредованно через различия в профиле гликопротеинов влияет по-разному на восприимчивость к ряду инфекций: фенотип «секретора» FUT2 (аллель G) ассоциирован с восприимчивостью к вирусным инфекциям, включая грипп, вирус Эпштейна-Барр, SARS-COV 2, а также *H. pylori* [5]. «Несекреторный» фенотип FUT2 (аллель А) ассоциирован с восприимчивостью к бактериальным патогенами, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Salmonella typhimurium* [6]. Эти различия в восприимчивости отражаются на склонности к многофакторным заболеваниям. Например, хронический панкреатит ассоциирован с несекреторным фенотипом [14, 15]. В исследовании полногеномного анализа ассоциаций (GWAs) с уровнем витамина B<sub>12</sub> в плазме крови локус rs602662 был топовым SNP ( $p = 2.83 \times 10^{-20}$ ). Присутствие аллеля «А» в среднем было связано с увеличением концентрации витамина B<sub>12</sub> в плазме на 44.2 пг/мл [13], что объяснялось меньшей частотой мальабсорбции из-за хронических воспалительных заболеваний ЖКТ у носителей аллеля «А».

**Таблица 3.**  
Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 в подгруппе «1» (с положительным статусом *H. pylori* и наличием клинических проявлений) и подгруппе «2» (с положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений).

Подгруппа	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
1	13 (72,2)	4 (22,2)	1 (0,6)	30 (83,3)	6 (16,6)	p=0.39
2	10 (31,3)	17 (53,1)	5 (15,6)	38 (57,8)	27 (42,2)	p=0.61

**Table 3.**  
Frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs602662 of the FUT2 gene in subgroup “1” (with a positive *H. pylori* status and the presence of clinical manifestations) and subgroup “2” (with a positive status of *H. pylori* without clinical manifestations).

## Заключение

В результате проведенного исследования нами, также, как и в предыдущем исследовании группы подростков [16], выявлена ассоциативная связь носительства аллеля «А» (генотипы А/А

и G/A против G/G) локуса rs602662 гена FUT2 с отсутствием клинических симптомов у пациентов с *H. pylori*+ 0.175 (C.I.=[0.049–0.625]  $\chi^2=7.79$   $p=0.0053$ ).

## Литература | References

- Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Trukhmanov A. S., Kartavenko I. M., Kiprianis V. A., Okhlobystina O. Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61  
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Картавенко И. М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017. Т.27, № 1. С. 50–61.
- Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4158–4169. doi:10.3748/wjg.v23.i23.4158
- Azevedo M., Eriksson S., Mendes N., Serpa J., Figueiredo C., Resende L., et al. Infection by *Helicobacter pylori* expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. *J Pathol*. 2008;215(3):308–316. doi:10.1002/path.2363
- Bugaytsova J., Chernov Y., Gideonsson P., Henriksson S., Mendez M., Sjöström R., et al. Adaption of *Helicobacter pylori* to Chronic Infection and Gastric Disease by pH-Responsive BabA-Mediated Adherence- Cell. *Host Microbe*. 2017; 8 (21):376–389. doi: 10.1016/j.chom.2017.02.013
- Currier R., Payne D., Staat M., Selvarangan R., Shirley S., Halasa N., et al. Innate susceptibility to norovirus infections influenced by FUT2 genotype in a United States pediatric population. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 60: p.1631–1638. doi:10.1093/cid/civ165
- Goto Y., Obata T., Kunisawa J., Sato S., Ivanov I., Lamichhane A., et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*. 2014; 345: 125400. doi:10.1126/science.1254009
- Lu B., Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(19): 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660
- Magalhaes A., Rossez Y., Robbe-Masselot C., Gomes J., Shevtsova A., Bugaytsova J., et al. Muc5ac gastric mucin glycosylation is shaped by FUT2 activity and functionally impacts *Helicobacter pylori* binding. *Sci Rep*. 2016; 6:25575. doi:10.1038/srep25575
- Nell S., Kennemanna L., Schwarz S., Suerbaum S. Dynamics of Lewis b Binding and Sequence Variation of the babA Adhesin Gene during Chronic *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *mBio*. 2014; 5 (6): e02281–14. doi:10.1128/mBio.02281-14
- Oussalah A., Besseau C., Chery C., Jeannesson E., Guéant-Rodriguez R., Anello G., et al. *Helicobacter pylori* serologic status has no influence on the association between fucosyltransferase 2 polymorphism (FUT2 461 G->A) and vitamin B-12 in Europe and West Africa. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95 (2): 514–521. doi: 10.3945/ajcn.111.016410
- Plummer M., Franceschi S., Vignat J., Forman D., de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015; 136(2): 487–490. doi:10.1002/ijc.28999
- Sugano K., Tack J., Kuipers E., Graham D., El-Omar E., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64 (9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Tanaka T., Scheet P., Giusti B., Bandinelli S., Piras M., Usala G., et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet*. 2009; 84 (4):477–482. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.011
- Weiss F., Schurmann C., Guenther A., Ernst F., Teumer A., Mayerle J., et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut*. 2015; 64(4): 646–656. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306930
- Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., et al. Diseases of the stomach and duodenum in children. Moscow, 2017.  
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Аверьянова Ю. В., Алхасов А. Б., Ашманов К. Ю. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Москва, 2017.
- Klimova A. S., Shrayner E. V., Khavkin A. I., Kokh N. V., Lifshits G. I., Zamaytina Yu. E. Study of the FUT2 gene association with infection and clinical manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):27–32. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32  
Климова А. С., Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Замятина Ю. Е. Исследование ассоциации гена FUT2 с инфицированностью и клиническими проявлениями инфекции *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):27–32. doi:10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32