



Роль молекул клеточной адгезии в воспалительном процессе и развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, их молекулярно-генетические детерминанты

Рашина О. В., Чурносов М. И.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия

Для цитирования: 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;205(9): 201–208. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208

✉ Для переписки:

Рашина

Ольга Викторовна

helga-witch@yandex.ru

Рашина Ольга Викторовна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

Резюме

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки развивается хронический воспалительный процесс, в котором активно участвуют молекулы клеточной адгезии. В настоящее время в результате проведенных полногеномных исследований (genome-wide association studies — GWAS) установлено более 20 полиморфных вариантов, вовлеченных в детерминацию их уровня, в том числе rs505922 гена *ABO*. В то же время, указанный полиморфный вариант, по данным GWAS, ассоциирован с повышенным риском развития язвенной болезни (ЯБ). Также следует отметить, что связь O (I) группы крови по системе ABO с повышенным риском ЯБ давно известна. Следовательно, генетические детерминанты молекул клеточной адгезии представляют интерес для изучения в качестве генов-кандидатов язвенной болезни.

Ключевые слова: язвенная болезнь, молекулы клеточной адгезии, воспалительный процесс, полногеномные исследования (GWAS)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DKIPAK



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

The role of cell adhesion molecules in the inflammatory process and development of gastric and duodenal peptic ulcer disease, their molecular genetic determinants (literature review)

O.V. Rashina, M.I. Churnosov

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

For citation: 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 (literature review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 201–208. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-201-208

✉ *Corresponding author:*

Olga V. Rashina
helga-witch@yandex.ru

Olga V. Rashina, graduate student of the department of medical and biological sciences
Mikhail I. Churnosov, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of medical and biological sciences

Summary

With gastric and duodenal peptic ulcer disease, a chronic inflammatory process develops, in which cell adhesion molecules are actively involved. Currently, as a result of genome-wide association studies (GWAS), more than 20 polymorphic variants involved in determining their level have been identified, including rs505922 of the *ABO* gene. At the same time, this polymorphic variant, according to GWAS, is associated with an increased risk of developing peptic ulcer disease (PUD). It should also be noted that the association of the O(I) blood group according to the ABO system with an increased risk of developing PUD has long been known. Therefore, the genetic determinants of cell adhesion molecules are of interest for studying as candidate genes for peptic ulcer disease.

Keywords: peptic ulcer disease, cell adhesion molecules, inflammatory process, genome-wide association studies (GWAS)

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки – хроническое рецидивирующее заболевание, характерный признак которого в период обострения – образование язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. За рубежом ЯБ встречается у 5–10% взрослого населения, и каждый год регистрируется около 500000 новых случаев заболеваемости ЯБ [2–5]. Поражение ДПК чаще встречается у лиц в возрасте от 30 до 55 лет, а локализация патологического процесса в желудке характерна для возрастной группы 55–70 лет [5].

В России распространенность ЯБ колеблется от 11 до 14% у мужчин и от 8 до 11% у женщин, причем мужчины страдают ЯБ в 2–7 раз чаще, чем женщины, а на каждый случай язвенной болезни желудка (ЯБЖ) приходится 4 случая язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) [6–10]. По данным Федеральной службы государственной статистики [11], количество зарегистрированных заболеваний ЯБ в 2018 году составляет 850,1 на 100000 человек населения, из них впервые выявленных – 71,9. Около 60% пациентов – лица трудоспособного возраста [12].

Осложнения встречаются у 10–20% больных ЯБ [13]. В связи с тяжестью клинической картины и высокой частотой наибольшую опасность представляют перфорации и кровотечения. Хотя

кровотечения встречаются в 6 раз чаще, чем перфорации, именно последние являются наиболее частыми показаниями к экстренному оперативному вмешательству и примерно в 40% случаев становятся причиной летальности при ЯБ [13]. В России число больных с перфорацией желудка и ДПК составляет 19,1 тысяч человек в год, а связанное с ней количество поздних госпитализаций достигает 23,4% [14].

Согласно современным представлениям об этиопатогенезе язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), главным фактором агрессии при развитии заболевания является спиралевидная бактерия *Helicobacter pylori*. Ее углеводные компоненты посредством взаимодействия с лейкоцитарными и эндотелиальными молекулами адгезии способствуют развитию хронического воспалительного процесса (*рис. 1*) [15].

В процессе воспаления выделяют четыре этапа взаимодействия эндотелия и клеток крови, которые обеспечиваются различными молекулами клеточной адгезии (cell adhesion molecules – CAM) (*рис. 1*) [16, 17].

Действие провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа – ФНО α , интерлейкин-1 и др.) приводит к активации эндотелия и наступлению первого этапа (роллинга). Происходит

Рисунок 1.

Примечания:

Роль молекул клеточной адгезии в хроническом воспалительном процессе и формировании ЯБ
H. pylori – *Helicobacter pylori*, LFA-1 – Lymphocyte function-associated antigen 1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов), MAC-1 – Macrophage-1 antigen (антиген макрофага-1), ICAM – Inter-Cellular Adhesion Molecule (молекулы межклеточной адгезии), VCAM – Vascular cell adhesion molecule (молекулы адгезии сосудистых клеток), PECAM – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (молекулы адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток), E-селектин (E-endothelial) – эндотелиальный, P-селектин (P-platelet) – тромбоцитарный, L-селектин (L-leukocyte) – лейкоцитарный

Figure 1.

The role of molecular cell adhesion in chronic inflammation and allergic reactions



снижение скорости движения лейкоцитов в кровеносных сосудах за счет действия белков адгезии – селектинов, экспрессируемых как на клетках эндотелия (E-endothelial-селектин, P-platelet-селектин) так и на самих лейкоцитах (L-leukocyte-селектин). Для селектинов специфическими лигандами являются PSGL (гликопротеиновый лиганд), CD15S (тетрасахарид Льюиса), муциноподобные белки эндотелия, лейкоцитарный гликопротеин. Растворимая изоформа P-селектина (sP-селектин) связывается с моноцитами и приводит к экспрессии на их поверхности тканевого фактора, являющегося индуктором свертывания крови. На данном этапе процесс адгезии непрочен и обратим [15–19].

Далее наступает второй этап, характеризующийся изменением формы лейкоцитов и тромбоцитов и их перехода в состояние высокой адгезивности. При связывании L-селектинов с лигандами эндотелия высвобождаются ионы кальция, лейкоцитарные интегрин переходят в высокоаффинное состояние и связываются с эндотелием и невовлеченными в процесс лейкоцитами. Особенно важными являются β_2 -интегрин LFA-1 и Mac-1. LFA-1 оказывает быстрый и обратимый адгезивный эффект лейкоцита, а Mac-1 – прочный и длительный. Контакт Mac-1 может быть установлен непосредственно с тромбоцитарным гликопротеином I β или через фибриноген (Fg) с гликопротеином P β IIIa, экспрессия которого является постоянной на поверхности тромбоцита [16, 18].

На третьем этапе происходит взаимодействие молекул клеточной адгезии иммуноглобулинового класса (ICAM – intracellular adhesion molecule) с β_2 интегринными. ICAM-2 экспрессируется на эндотелии постоянно, ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) только при его активации. В результате лейкоциты прочно прикрепляются к эндотелию [16–18, 20, 21].

На этапе диапедеза (четвертый этап) лейкоциты проходят через эндотелий сосудов к очагу воспалительной реакции. Этому способствует адгезивная молекула семейства иммуноглобулинов PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule) [16, 18].

Итак, молекулы клеточной адгезии активно участвуют в развитии хронического воспалительного процесса при различных заболеваниях, в частности, при инфицировании *Helicobacter pylori* [15, 22, 23]. Указанная инфекция приводит к повышению уровня ICAM-1, VCAM и sP-селектина, что может обуславливать повреждение эндотелия и способствовать прогрессированию заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др.), причем выраженность ассоциированного с *HP* воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции [22, 23]. Установлена прямая связь между концентрациями L-селектина, ICAM-1, ICAM-2 и тяжестью клинических проявлений при язвенном колите [24–26]. Молекулы клеточной адгезии играют важную роль в миграции лейкоцитов из сосудистого русла в слизистую оболочку кишечника, причем особенно высокий уровень при воспалительных заболеваниях кишечника характерен для E-селектина [26]. Показано снижение уровней P-селектина, E-селектина, sVCAM-1 после проведенной эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) [17]. При других хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся патологией желудка, также был отмечен повышенный уровень молекул адгезии: ICAM-1 у больных целиакией, ICAM-1 и VCAM при синдроме Бехчета и системной склеродермии [26].

Интересно отметить, что при *H. pylori* – ассоциированном гастрите, отмечается повышение экспрессии E-селектина, а при гастрите, вызванном

приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) данная зависимость отсутствует [27, 28]. В свою очередь, прием НПВС приводит к снижению экспрессии молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и подавлению воспалительного процесса [27]. Возникновение язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка и/или двенадцатиперстной кишки на фоне приема данных препаратов можно объяснить их агрессивными свойствами. Роль НПВС заключается в ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и нарушении синтеза простагландинов, которые являются одним из защитных факторов слизистой оболочки от развития язвенного дефекта. Данный патологический эффект более выражен при приеме неселективных препаратов [28–30].

Следует отметить, что содержание молекул клеточной адгезии в организме находится под контролем определенных генов-кандидатов (*ABO*, *RF00019*, *ST3GAL4*, *ICAM1*, *GLT8D2*, *ABCA8*, *SELP*, *NFKB1K*, *PNPLA3*, *RELA*, *SH2B3*) [22, 24, 33–40]. Генетические детерминанты, определяющие уровень молекул клеточной адгезии, активно изучаются различными научными коллективами и, в том числе, с использованием подходов, в основе которых лежат полногеномные ассоциативные исследования. К настоящему моменту времени выполнено несколько полногеномных исследований, посвященных этому вопросу [22, 24, 33–40].

Paterson A. D. et al. [21] провели полногеномное исследование 685 белых индивидуумов, больных сахарным диабетом 1 типа. Выявлено, что более двадцати SNPs, расположенных на хромосоме 9, связаны с уровнем растворимого Е-селектина в сыворотке крови (sE-selectin; s-soluble – растворимый) ($p=10^{-6}$). Полиморфный вариант rs579459, расположенный примерно в 3,5 kb от гена групп крови по системе АВО, показал наиболее значимую ассоциацию ($p=10^{-29}$) и с ним связано 19% дисперсии уровня растворенного Е-селектина. У индивидуумов с генотипом ТТ rs579459 были зафиксированы самые высокие значения Е-селектина, а самые низкие – у лиц с генотипом СС. Полиморфный вариант rs8176719 также достоверно влияет на уровень Е-селектина ($p=10^{-19}$). Показано, что уровень Е-селектина выше у индивидуумов с I группой крови (гомозиготы ОО), чем со II группой (генотипы ОА и АА). При этом различия в уровне Е-селектина также наблюдаются и у представителей II группы крови с разными генотипами: у гетерозигот (ОА) его содержание выше, чем у гомозигот (АА).

Интересно отметить данные обследования 3387 пациентов в возрасте от 54 до 74 лет, имеющих язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, которые указывают на связь O(I) и A(II) групп крови с развитием, а фенотипа O(I) с более тяжелым течением данного заболевания ($p<0,01$) [21, 31]. Edgren G. et al. [32] исследовали 1073584 донора крови (шведы и датчане) и также отметили повышение риска развития ЯБ у индивидуумов с O(I) группой крови.

Полногеномное исследование [33], проведенное среди 1005 женщин (из них – 501 больная сахарным диабетом 2 типа), также выявило ассоциации между маркерами, расположенными вблизи гена,

кодирующего группы крови АВО (9q34), и концентрацией sE-селектина в плазме крови ($p=3,55 \times 10^{-47}$). Для однонуклеотидного полиморфизма rs651007 была обнаружена наиболее сильная связь с уровнем sE-селектина ($p=2,37 \times 10^{-82}$): данный локус определяет 9,71% дисперсии sE-селектина, а также связь с уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) ($p=0,026$). У лиц с генотипом ОО зарегистрирован самый высокий уровень sE-селектина по сравнению с другими генотипами по системе АВО.

Данные ученых из Финляндии (включая мета-анализ предыдущего полногеномного исследования, обследовано в общей сложности 13577 индивидуумов) свидетельствуют о связи однонуклеотидных замен вблизи гена *ABO* (9q34.2) с уровнем sVCAM-1 (rs8176746) ($p=5,06 \times 10^{-19}$), sE-селектина и sICAM-1 (rs2519093) ($p=4,48 \times 10^{-305}$ и $p=7,43 \times 10^{-48}$ соответственно). Также обнаружены другие значимые ассоциации с уровнем sE-селектина (rs11220471 гена *ST3GAL4*, $p=7,72 \times 10^{-12}$), sICAM-1 (rs117960796 гена *ICAM1*, $p=8,03 \times 10^{-40}$, rs74428614 гена *ICAM1*, $p=1,14 \times 10^{-16}$), sVCAM-1 (rs117238625 гена *GLT8D2*, $p=2,09 \times 10^{-14}$, rs112001035 гена *ABCA8*, $p=1,04 \times 10^{-13}$) [34].

Barbalic M. et al. [19] при полногеномном исследовании европейцев обнаружили связь уровня sP-селектина с rs6136 ($p=4,05 \times 10^{-61}$), rs760694 ($p=2,60 \times 10^{-19}$), rs2235302 ($p=3,95 \times 10^{-16}$) гена *SELP*. Полиморфизм rs6136 также был ассоциирован с содержанием тромбоцитарного P-селектина. Уровень sICAM-1 связан с rs3093030 гена *ICAM1* ($p=3,53 \times 10^{-23}$). Также обнаружена ассоциация концентрации указанных молекул адгезии с вариантами гена *ABO*: rs579459 с уровнем sP-селектина ($p=1,86 \times 10^{-41}$), rs649129 с уровнем sICAM-1 ($p=1,22 \times 10^{-15}$).

Полногеномное обследование 6578 женщин [35] показало значимые ассоциации однонуклеотидных замен rs1799969, rs5498, rs281437 гена *ICAM1* (19p13.2) ($p<5 \times 10^{-8}$) и rs507666 гена *ABO* с уровнем sICAM-1 в плазме крови ($p=5 \times 10^{-29}$). Позже данное исследование было расширено (22435 индивидуумов) [36], подтверждена роль rs507666 гена *ABO* ($p=3,00 \times 10^{-91}$) и обнаружены другие полиморфные локусы, связанные с концентрацией sICAM-1: rs3136642 гена *NFKB1K* ($p=5,4 \times 10^{-9}$), rs738409 гена *PNPLA3* ($p=5,8 \times 10^{-9}$), rs1049728 гена *RELA* ($p=2,7 \times 10^{-16}$) и rs3184504 гена *SH2B3* ($p=2,9 \times 10^{-17}$).

Suhre K. et al. [37] в полногеномном исследовании проследили связь многочисленных полиморфных вариантов с уровнем различных белков в плазме крови, а также их влияние на широкий спектр патологий (геном-протеом-заболевание). В том числе, данное исследование информирует о влиянии rs6136 гена *SELP* и rs651007 генов *ABO*, *RF00019* на уровень P-селектина ($p=1 \times 10^{-25}$ и $p=7 \times 10^{-13}$ соответственно), rs8176720, rs507666 гена *ABO* и rs651007 генов *ABO*, *RF00019* на уровень Е-селектина ($p=6 \times 10^{-13}$, $p=8 \times 10^{-118}$ и $p=1 \times 10^{-96}$ соответственно), rs651007 генов *ABO*, *RF00019* на уровень ICAM-1 и ICAM-2 ($p=4 \times 10^{-7}$ и $p=7 \times 10^{-15}$ соответственно).

Исследование по составлению геномного атласа протеома плазмы человека провели Sun B. B. et al. [38]. Особое внимание следует обратить на выявленную в этой работе связь rs6136 гена

SELP и rs2519093 гена *ABO* с уровнем P-селектина ($p=3 \times 10^{-105}$ и $p=4 \times 10^{-48}$ соответственно); rs2519093 гена *ABO* с уровнем E-селектина ($p=2 \times 10^{-474}$) и rs507666 гена *ABO* с уровнем ICAM-1 ($p=2 \times 10^{-17}$).

Ассоциация полиморфного варианта rs507666 гена *ABO* с уровнем E-селектина ($p=5 \times 10^{-16}$) была показана в работе Enroth S. et al. [39]; влияние локуса rs579459 генов *ABO*, *RF00019* на уровень ICAM-2 ($p=3 \times 10^{-67}$), ICAM-5 ($p=5 \times 10^{-40}$), ICAM-4 ($p=5 \times 10^{-20}$), LICAM ($p=2 \times 10^{-11}$) – в работе Emilsson V. et al. [40].

Таким образом, в настоящее время в результате проведенных полногеномных исследований установлено более 20 полиморфных локусов, вовлеченных в детерминацию уровня молекул клеточной адгезии (таб. 1). Во многих работах продемонстрирована значимая связь полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, rs8176746,

rs2519093, rs649129, rs507666, rs8176720) с уровнем селектинов и других молекул адгезии в плазме крови. Интересно отметить, что по данным полногеномных исследований обнаружены ассоциации rs505922 [41] и rs687621 [42] гена *ABO* с риском развития ЯБ. Также следует отметить известную давно связь O(I) группы крови по системе ABO с повышенным риском развития ЯБ [21, 31, 32, 43]. Исходя из этих данных, наряду с другими изучаемыми генами-кандидатами ЯБ [44–47] можно предположить возможную связь между полиморфными вариантами, детерминирующими уровень молекул клеточной адгезии и, в том числе, расположенными в регионе гена *ABO*, с риском развития ЯБ (рис. 2). Данные предположения нуждаются в подтверждении в генетико-эпидемиологических исследованиях ЯБ.

Таблица 1

Молекулярно-генетические детерминанты молекул клеточной адгезии

Примечания:

ICAM–Inter-Cellular Adhesion Molecule (молекулы межклеточной адгезии), VCAM–Vascular cell adhesion molecule (молекулы адгезии сосудистых клеток), PECAM – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (молекулы адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток), LICAM–L1 Cell Adhesion Molecule (молекулы клеточной адгезии L1), E-селектин (E-endothelial)–эндотелиальный, P-селектин (P-platelet) – тромбоцитарный, L-селектин (L-leukocyte) – лейкоцитарный, s-soluble (растворенная форма)

Table 1

Molecular genetic determinants of cell adhesion molecules

SNP	Ген	P	Фенотип	Источник
		10^{-29}	E-селектин	[21]
		$1,86 \times 10^{-41}$	sP-селектин	[19]
rs579459	<i>ABO</i> , <i>RF00019</i>	3×10^{-67}	ICAM-2	[37]
		5×10^{-40}	ICAM-5	[37]
		5×10^{-20}	ICAM-4	[37]
		2×10^{-11}	LICAM	[37]
rs651007	<i>ABO</i> , <i>RF00019</i>	$2,37 \times 10^{-82}$	sE-селектин	[30]
		0,026	sICAM-1	[30]
		7×10^{-13}	P-селектин	[34]
		1×10^{-96}	E-селектин	[34]
		4×10^{-7}	ICAM-1	[34]
		7×10^{-15}	ICAM-2	[34]
rs8176746	<i>ABO</i>	$5,06 \times 10^{-19}$	sVCAM-1	[31]
rs2519093	<i>ABO</i>	$4,48 \times 10^{-305}$	sE-селектин	[31]
		$7,43 \times 10^{-48}$	sICAM-1	[31]
		4×10^{-48}	P-селектин	[35]
		2×10^{-474}	E-селектин	[35]
rs8176719	<i>ABO</i>	10^{-19}	E-селектин	[21]
rs8176720	<i>ABO</i>	6×10^{-13}	E-селектин	[34]
rs649129	<i>ABO</i>	$1,22 \times 10^{-15}$	sICAM-1	[19]
rs507666	<i>ABO</i>	5×10^{-29}	sICAM-1	[32]
		$3,00 \times 10^{-91}$	sICAM-1	[33]
		8×10^{-118}	E-селектин	[34]
		2×10^{-17}	ICAM-1	[35]
		5×10^{-16}	E-селектин	[36]
rs6136	<i>SELP</i>	$4,05 \times 10^{-61}$	sP-селектин	[19]
		1×10^{-25}	P-селектин	[34]
		3×10^{-105}	P-селектин	[35]
rs760694	<i>SELP</i>	$2,60 \times 10^{-19}$	sP-селектин	[19]
rs2235302	<i>SELP</i>	$3,95 \times 10^{-16}$	sP-селектин	[19]
rs11220471	<i>ST3GAL4</i>	$7,72 \times 10^{-12}$	sE-селектин	[31]
rs117960796	<i>ICAM1</i>	$8,03 \times 10^{-40}$	sICAM-1	[31]
rs74428614	<i>ICAM1</i>	$1,14 \times 10^{-16}$	sICAM-1	[31]
rs117238625	<i>GLT8D2</i>	$2,09 \times 10^{-14}$	sVCAM-1	[31]
rs112001035	<i>ABCA8</i>	$1,04 \times 10^{-13}$	sVCAM-1	[31]
rs3093030	<i>ICAM1</i>	$3,53 \times 10^{-23}$	sICAM-1	[19]
rs1799969	<i>ICAM1</i>	$<5 \times 10^{-8}$	sICAM-1	[32]
rs5498	<i>ICAM1</i>	$<5 \times 10^{-8}$	sICAM-1	[32]
rs281437	<i>ICAM1</i>	$<5 \times 10^{-8}$	sICAM-1	[32]
rs3136642	<i>NFKB1K</i>	$5,4 \times 10^{-9}$	sICAM-1	[33]
rs738409	<i>PNPLA3</i>	$5,8 \times 10^{-9}$	sICAM-1	[33]
rs1049728	<i>RELA</i>	$2,7 \times 10^{-16}$	sICAM-1	[33]
rs3184504	<i>SH2B3</i>	$2,9 \times 10^{-17}$	sICAM-1	[33]

Рисунок 2.
Роль O(I) группы крови по системе ABO, полиморфных вариантов генов-кандидатов и молекул клеточной адгезии в патогенезе ЯБ Figure 2.
The role of O(I) blood group according to the ABO system, polymorphic variants of candidate genes and cell adhesion molecules in the pathogenesis of PU



Примечания:

HP – *Helicobacter pylori*, GWAS – genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций), ICAM – Inter-Cellular Adhesion Molecule (молекулы межклеточной адгезии), VCAM – Vascular cell adhesion molecule (молекулы адгезии сосудистых клеток), E-селектин (E-endotelial) – эндотелиальный, P-селектин (P-platelet) – тромбоцитарный

Литература | References

- Vnutrenniye bolezni: uchebnik [Internal diseases: textbook]. ed by V. S. Moiseeva, A. I. Martynova, N. A. Mukhina, Moscow. GEOTAR-Media Publ, 2018, vol.2, 896 P.
Внутренние болезни: учебник: в 2 т. под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, 3-е изд., перераб. и доп., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018;2:896: ил.
- Ramakrishnan K., Salinas R. C. Peptic Ulcer Disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005–1012.
- Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. ed. by Feldmal M., Friedman L.S., Brandt L.J., Philadelphia. Saunders Elsevier, 2015, 2616 P.
- Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390:613–624. doi:10.1016/S0140–6736(16)32404–7.
- McQuaid K.R. Peptic ulcer disease. Current medical diagnosis and treatment. 2020.
- Storozhakov G.I., Chukaeva I.I., Aleksandrov A.A. Poliklinicheskaya terapiya: uchebnik [Polyclinic therapy: textbook]. Moscow. GEOTAR-Media Publ, 2009, 704 P.
Сторожаков Г. И., Чукаева И. И., Александров А. А. Поликлиническая терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009:704.
- Gromnackij N.I. Vnutrenniye bolezni: uchebnik [Internal diseases: textbook]. Moscow. Publishing House «Medical Information Agency», 2010, 688 P.
Громнацкий Н. И. Внутренние болезни: Учебник для студентов медицинских вузов, М.: Издательство «Медицинское информационное агентство». 2010:688: ил.
- Kuramshina O.A. Clinical-endoscopic characteristics and emotional-personal sphere of patients with peptic ulcer with hereditary predisposition. *Fundamental research*. 2011;11:53–56. (In Russ.)
Курамшина О. А., Крюкова А. Я. Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально-личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность. *Фундаментальные исследования*. 2011;11:53–56.
- Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Mayev I. V., et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2016–26–6–40–54
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Бурков С. Г., Калинин А. В., Ткачев А. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. doi:10.22416/1382–4376–2016–26–6–40–54
- 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., Королев М. П. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. doi:10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70
- Zdravoohranenie v Rossii. [Healthcare in Russia], Moscow. Rosstat. 2019, 170 P.
Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат., М., 2019:170

12. Kolotilova M. L. Neurogenic-genetic theory of the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014, no 7–8, pp. 10–16. (In Russ.)
Колотилова М. Л., Иванов Л. Н. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;7–8:10–16.
13. Tarasconi A., Coccolini F., W. L. Biffi, Tomasoni M., et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(3). doi:10.1186/s13017-019-0283-9.
14. Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons. Clinical guidelines Peptic ulcer disease. 2019.
Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество колоректальных хирургов. Клинические рекомендации. Язвенная болезнь. 2019.
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. Zhernosekov D. D. Adhesive proteins in the process of inflammation. *Biopolymers and cell*. 2007, vol.23, no6. pp. 483–488. (In Russ.) doi:10.7124/bc.000782
Жерносеков Д. Д. Адгезивные белки в процессе воспаления. *Биополимеры и клетка*. 2007;23(6):483–488. doi:10.7124/bc.000782
17. Boldyreva O. N. The role of adhesion molecules for assessing the effectiveness of biological treatment of patients with inflammatory bowel diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012, no5, pp. 119–125. (In Russ.)
Болдырева О. Н. 2-е место в конкурсе научных работ молодых ученых по гастроэнтерологии за 2012 г. Роль молекул адгезии для оценки эффективности биологической терапии больных воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(5):119–125.
18. Gilyazova G. I., The role of the adhesion molecule in the immune response. *Journal of Young Scientist*. 2012, no2, pp. 21–27. (In Russ.)
Гилязова Г. И., Мухорамова И. С., Рузенко Ю. А., Корой П. В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе. *Вестник молодого ученого*. 2012;2:21–27.
19. Barbalic M., Dupuis J., Dehghan A., Bis J. C., et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1863–1872. doi:10.1093/hmg/ddq061.
20. Moskalets O. V. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;(2):21–25. (In Russ.) doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25
Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(2):21–25. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25
21. Paterson A. D., Lopes-Virella M. F., Waggott D., et al. Genome-Wide Association Identifies the ABO Blood Group as a Major Locus Associated With Serum Levels of Soluble E-Selectin and The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(11):1958–1967. doi:10.1161/ATVBAHA.109.192971.
22. Farber A. V., Zarubina I. G., Andropova O. V. *Helicobacter pylori* infection, atherosclerosis and coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;(3):69–74. (In Russ.)
Фарбер А. В., Зарубина И. Г., Андропова О. В. Инфекция *helicobacter pylori*, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2003;(3):69–74.
23. Moskalev A. V. Correlations of morphological indicators mucous membrane of stomach and duodenum with markers of vascular endothelium dysfunction in ischemic heart disease patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;4(44):179–186. (In Russ.)
Москалев А. В., Павлов О. Н., Сбойчаков В. Б., Апчел В. Я. Корреляции морфологических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с маркерами дисфункции эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2013;4(44):179–186
24. Pavlenko V. V. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2 and L-selectin) at ulcerative colitis. *Medical News of the North Caucasus*. 2012, no1, pp. 4–6. (In Russ.)
Павленко В. В., Амирханова Л. З., Катаганова Г. А., Цурова Е. А., Корой П. В. Растворимые молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-селектин) при язвенном колите. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;1:4–6.
25. Ogawa N., Saito N., Kameoka S., Kobayashi M. Clinical significance of intercellular adhesion molecule-1 in ulcerative colitis. *Int Surg*. 2008;93(1):37–44.
26. Gupta G. S. Selectins and Associated Adhesion Proteins in Inflammatory disorders. *Animal Lectins: Form, Function and Clinical Applications*. 2012;991–1026. doi:10.1007/978-3-7091-1065-2_44
27. Svensson H, Hansson M, Kilhamn J, Backert S, Quiding-Järbrink M. Selective upregulation of endothelial E-selectin in response to *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Infect Immun*. 2009;77(7):3109–3116. doi:10.1128/IAI.01460-08
28. Chang Y. W. Non-*Helicobacter pylori*, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016;67(6):313–317. doi:10.4166/kjg.2016.67.6.313. (In Ko).
29. Shim Y. K. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016;67(6):300–312. doi:10.4166/kjg.2016.67.6.300. (In Ko).
30. Rashina O. V., Churnosov M. I. Multi-Factor etio-pathogenesis 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., Чурносов 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
31. Hein H. O., Suadicani P., Gyntelberg F. Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54–74 years from The Copenhagen Male Study. *UgeskrLaeger*. 1998;160(35):5045–5049
32. Edgren G., Hjalgrim H., Rostgaard K., Norda R., Wikman A., Melbye M., Nyren O. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(11):1280–1285. doi:10.1093/aje/kwq299.

33. Qi L., Cornelis M. C., Kraft P., Jensen M., et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1856–1862. doi:10.1093/hmg/ddq057.
34. Sliz E., Kalaoja M., Ahola-Olli A., et al. Genome-wide association study identifies seven novel loci associating with circulating cytokines and cell adhesion molecules in Finns. *Med Genet*. 2019;56:607–616. doi:10.1136/jmed-genet-2018-105965.
35. Pare G., Chasman D. I., Kellogg M., Zee R. Y. L., Rifai N., Badola S., Miletich J. P., Ridker P. M. Novel Association of ABO Histo-Blood Group Antigen with Soluble ICAM-1: Results of a Genome-Wide Association Study of 6578 Women. *PLoS Genetics*. 2008, Vol.8. doi:10.1371/journal.pgen.1000118.
36. Pare G., Ridker P. M., Rose L., et al. Genome-Wide Association Analysis of Soluble ICAM-1 Concentration Reveals Novel Associations at the NFKB1K, PNPLA3, RELA, and SH2B3 Loci. *PLoS Genetics*. 2011, Vol.7. doi:10.1371/journal.pgen.1001374.
37. Suhre K., Arnold M., Bhagwat A. M., Cotton R. J., et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat Commun*. 2017, no.8. doi:10.1038/ncomms14357.
38. Sun B. B., Maranville J. C., Peters J. E., Stacey D., et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73–79. doi:10.1038/s41586-018-0175-2.
39. Enroth S., Johansson A., Enroth S. B., Gyllensten U. Strong effects of genetic and lifestyle factors on biomarker variation and use of personalized cutoffs. *Nature Communications*. 2014;5:4684. doi:10.1038/ncomms5684.
40. Emilsson V., Ilkov M., Lamb J. R., Finkel N., et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769–773. doi:10.1126/science.aaq1327.
41. 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 susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012;4(44):430–436. doi:10.1038/ng.1109.
42. 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.
43. Aird I., Bentall H. H., Mehigan J. A., et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J*. 1954;2(4883):315–321. doi:10.1136/bmj.2.4883.315.
44. 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. Russian. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5 (In Russ.)
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
45. 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., Чурносов 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
46. 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. PMID: 34492072; PMCID: PMC8423286.
47. 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. PMID: 34188075; PMCID: PMC8241834.