

ЯБ ДПК, в то время как повышение концентрации пепсиногена С — в 3 раза риск развития язвы желудка. Гиперпепсиногенемия А обнаруживается у 57% кровных родственников, у 50% больных дуоденальной язвой, наследуется по аутосомно-доминантному типу и в 8 раз повышает риск возникновения гиперпепсиногенемической формы ЯБ ДПК [3].

Согласно результатам многочисленных исследований, многие случаи ЯБ являются хеликобактер-ассоциированными, в то же время, язвенность *H.pylori* зависит от значительного количества эндогенных и экзогенных факторов риска [29, 102].

Рассматривая патогенез язвы, нужно учитывать, что её формирование как в желудке, так и в ДПК происходит в результате возникающих изменений в соотношении местных факторов «агрессии» и «защиты». Роль *H.pylori* в возникновении и прогрессировании болезни далеко не однозначна [5, 14]. На долю ЯБ, ассоциированной с хеликобактером, приходится 70—80% дуоденальных и 50—60% желудочных язв [17].

Несмотря на то, что *H.pylori* не внедряется в ткани, бактерия вызывает интенсивные воспалительные и иммунные реакции: увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей (TNF), и интерлейкин-8 (IL-8), который активирует секрецию нейтрофилов [25]. *H.pylori* вырабатывает фосфолипазы, протеазы и уреазу, ответственную за разрушение мочевины с образованием хлорида аммония и монохлорамина, что ведет к разрушению гликопротеин-липидного комплекса слизистой желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают доступ к оголённой слизистой желудка, вызывая её воспаление и изъязвление [13]. Повышение уровня цитокинов ведёт к активации матричных металлопротеиназ, в том числе коллагеназы, сопровождающейся усилением деградации углеводно-белковых компонентов соединительной ткани на фоне угнетения анаболических процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК [20].

Гены предрасположенности к ЯБ

Известно множество генов-кандидатов ЯБ, белковые продукты которых участвуют в патогенезе заболевания: гены цитокинов и их рецепторов [12, 52, 53, 61, 65, 67, 74]; гены металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (TIMP) [50, 58, 106, 113]; гены, кодирующие ферменты, участвующие в процессах пищеварения (*PGCC*, *PGCA*, *GAST*) [36, 82], гены, кодирующие белки теплового шока (*Hsp70*) [47], ген фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) [62], ген миелопероксидазы (*MPO*) [92], ген циклооксигеназы-1 (*COX-1*) [34], ген фактора торможения миграции макрофагов (*MIF*) [101] и др. (таблица). Активно исследуются гены *H.pylori* (*vacA*, *ca-gA*, *iceA* и т.д.) и их связь с язвенной способностью бактерии [33, 45, 121]. В последние годы появились ра-

боты, посвящённые изучению профиля экспрессии генов микро-РНК при ЯБ. Для более чем пятидесяти генов микро-РНК показаны различия в уровне экспрессии между индивидами, инфицированными *H. Pylori*, и лицами, у которых заражение не было выявлено [73, 74]. Lario S. с соавторами установили, что у больных ЯБ ДПК повышенный уровень экспрессии имеют гены *miR-9*, *miR-146a*, *miR-155* и *miR-650*, в то время как более низкими по сравнению с контролем показателями по данному признаку характеризуются гены *miR-96* и *miR-204* [64]. В этом же исследовании описано и повышение уровня мРНК IL-8 и IL-12 при наличии *H. Pylori*. То, что данная бактерия вызывает повышение уровня синтеза *miR-155* в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка, описывалось и в более ранних публикациях, где авторами было выявлено, что при этом происходит угнетение синтеза IL-8 [64, 120]. Несомненно, данное направление работ является весьма перспективным и требует дополнительных исследований, проливающих свет на роль участия генов микро-РНК в развитии ЯБ.

В 2012 г. в Японии был проведён полногеномный анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфных вариантов с риском развития ЯБ у более чем 7 тыс. больных и 25 тыс. здоровых индивидов. Обнаружены два полиморфных локуса, предрасполагающих к развитию ЯБ ДПК — это *rs2294008* гена *PSCA* на хромосоме 8q24, известного как антиген стволовых клеток простаты, и *rs505922* локуса генов системы групп крови *ABO*, расположенного на хромосоме 9q24 [109, 110].

В данной обзорной статье основное внимание уделяется описанию наиболее часто исследуемых изменений нуклеотидной последовательности в геноме человека и бактерии *H.pylori*.

Гены цитокинов и их рецепторов

В развитии ЯБ существенная роль принадлежит изменениям функциональной активности иммунной системы, реализуемой Т- и В-лимфоцитами, в частности, цитокинам — медиаторам, осуществляющим межклеточные взаимодействия в иммунном ответе, гемопоэзе и развитии воспаления. Полиморфные варианты кодирующих их генов могут повлиять на предрасположенность к формированию язвы желудка и ДПК [21]. В настоящее время к системе цитокинов относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ, среди которых выделяют следующие группы: интерлейкины (IL) 1-37; интерфероны (INF) α , β и γ ; факторы некроза опухоли (TNF) α и β ; колониестимулирующие факторы (CSF); факторы роста; гемокины и некоторые другие. При этом различают две группы цитокинов: провоспалительные, к которым относят IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , INF- γ , и противовоспалительные, включающие IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β [27].

Некоторые исследования показали, что полиморфные варианты генов, входящих в кластер генов интер-

лейина-1 (*IL-1*), ассоциированы с развитием воспаления на слизистой оболочке желудка и ДПК [95]. *IL-1*, включающий в себя 3 гомологичных белка: интерлейкин-1-альфа и -1-бета (*IL-1 α* и *IL-1 β*) и рецепторный антагонист (*IL-1RA*), является регуляторным цитокином, оказывающим влияние на активацию транскрипционных факторов, таких, как *NF- κ B* и *AP-1*, что способствует индуцированию экспрессии генов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференциации и апоптозе [15, 70]. Эти белки кодируются генами *IL-1A*, *IL-1B* и *IL1RN* соответственно, локализованными на хромосоме 2 [35, 118]. Известно, что *IL-1 β* является мощным ингибитором кислотной секреции в желудке, а полиморфные варианты *-31C/T (rs1143627)* и *-511C/T (rs16944)* в промоторной области соответствующего ге-

на ассоциированы с изменением уровня его экспрессии при наличии инфекции *H. pylori* [44]. Наиболее часто выявляемыми при ЯБ являются транзиции цитозина на тимин в положениях *-31*, *-511* и *+3953* гена *IL-1B*. В 2006 г. в работе Chakravorty M. с соавторами, проведённой в Индии, было показано, что у больных ЯБ ДПК, поражённых хеликобактером, достоверно чаще по сравнению с контрольной группой индивидов, инфицированных *H. pylori*, но не имеющих нарушений структуры слизистой оболочки органов ЖКТ, встречаются генотипы *C/C* полиморфного варианта *-31C/T* и *T/T* полиморфного варианта *-511C/T* гена *IL-1B*, а также гаплотип *C/T* указанных ДНК-локусов. Кроме того, исследователи провели количественный анализ уровня экспрессии мРНК, который выявил, что носители ге-

Таблица

Гены-кандидаты язвенной болезни

Название гена	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	Ассоциированные полиморфные варианты	Страны, в которых были проведены исследования [ссылка]
<i>IL-1B</i>	2q13	Интерлейкин-1-бета	rs1143627, rs16944, rs1143634	Индия, Китай, Иран [41, 44, 46, 67, 95, 103, 129]
<i>IL-1RN</i>	2q13	Рецепторный антагонист интерлейкина-1	rs71941886	Китай, Бразилия [74, 75, 86]
<i>IL-6</i>	7p15.3	Интерлейкин-6	rs1800795	Бразилия, Корея [53, 61]
<i>IL-8</i>	4q13.3	Интерлейкин-8	rs4073	Венгрия, Япония, Иран [46, 55, 59, 83]
<i>TNFA</i>	6p21.33	Фактор некроза опухолей-альфа	rs1800629, rs361525	Испания, Корея, Китай [51, 63, 119, 127]
<i>TGFB1</i>	19q13.1	Трансформирующий ростовой фактор, бета-1	rs1800469, rs1800470, rs1800471	Испания, Россия [52, 94]
<i>MMP-1</i>	11q22.2	Интерстициальная коллагеназа (матриксная металлопротеиназа-1)	rs5854, rs470747, rs470221, rs1799750, rs484915	Германия [58]
<i>MMP-3</i>	11q22.2	Стромелизин-1 (матриксная металлопротеиназа-3)	rs639752, rs476762, rs591058, rs679620, rs3025058	Германия [113]
<i>MMP7</i>	11q21-q22	Матрилизан (матриксная металлопротеиназа-7)	rs609887, rs14983, rs10502001	Германия [42]
<i>MMP-9</i>	20q13.12	Матриксная металлопротеиназа-9	rs2274755, rs2664538, rs2236416, rs2274756, rs13925	Германия [42]
<i>PSCA</i>	8q24.2	Антиген стволовых клеток простаты	rs2294008	Япония (GWAS) [109, 110]
<i>ABO</i>	9q34.2	ABO-антигены	rs 505922	Япония (GWAS) [109, 110]
<i>PGC</i>	6p21.1	Пепсиноген С	I/D	Япония, США, Португалия, Китай [36, 82, 93, 104, 108, 122]
<i>HSP70 (HSP1A1, HSPA1B)</i>	6p21.33	Белки теплового шока (семейство белков с молекулярной массой 70 кДа)	rs1043618	Центральная Америка [47]
<i>VEGF</i>	6p21.1	Фактор роста эндотелия сосудов	rs1005230	Корея [62]
<i>MPO</i>	17q22	Миелопероксидаза	rs2333227	Корея [92]
<i>COX-1 (PTGS1)</i>	9q32-q33.3	Циклооксигеназа-1	rs1330344	Япония [34]
<i>MIF</i>	22q11.23	Фактор торможения миграции макрофагов	7-CATT repeat	[101]

нотипа *-31C/C* характеризуются пониженным уровнем транскрипта IL-1 β , по сравнению с лицами с генотипами *C/T* и *T/T* однонуклеотидного полиморфизма *-31C/T*. [41]. В Китае в 2011 г. у детей, страдающих заболеваниями ЖКТ, было проведено изучение описанных выше двух полиморфных вариантов *-511C/T* и *-31C/T* в промоторной области гена *IL-1B*, где также было установлено, что у пациентов с ЯБ желудка чаще по сравнению со здоровыми индивидами встречается сочетание генотипов *-511T/T/-31C/C* [67]. Однако результаты этих работ не согласуются с выводами, сделанными в Японии на основании изучения данных ДНК-локусов у индивидов с различными *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями ЖКТ, в том числе и язвенными поражениями желудка и ДПК, об отсутствии ассоциации однонуклеотидных замен в промоторе гена *IL-1B* с развитием патологии [103]. В 2010 г. у больных из Ирана было установлено, что генотип *T/T* другой однонуклеотидной замены *3953C>T (rs1143634)* является маркером повышенного риска хеликобактер-индуцированной язвы желудка [46].

Zhang В.В. с соавторами в 2012 г. провели метаанализ полиморфного варианта *-31 C/T* гена *IL-1B* на основании данных 12 независимых исследований, включающих в общей сложности 1151 больного ЯБ ДПК и 2642 здоровых индивидов. Было сделано заключение об отсутствии достоверной ассоциации между изучаемым ДНК-локусом и заболеванием во всех популяциях, включенных в исследование вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H.pylori* [128]. Этим же коллективом авторов опубликованы результаты метаанализа по другому полиморфному локусу *-511C/T*, расположенному в промоторной области гена *IL-1B*. Исследование объединило данные 14 статей, описывающих результаты поиска ассоциации данного полиморфного варианта и ЯБ ДПК, общее число больных составило 1887 чел., число здоровых доноров — 2780. Было показано отсутствие ассоциации однонуклеотидной замены *-511C/T* с описываемой патологией, однако, когда из анализа были исключены данные некоторых работ, не соответствующие равновесию Харди—Вайнберга, показана протективная в отношении развития ЯБ ДПК роль аллеля *-511T* гена *IL-1B* [129].

За связывание с рецептором IL-1 с ним конкурирует противовоспалительный цитокин — рецепторный антагонист интерлейкина-1, кодируемый геном *IL1RN*, во 2 интроне которого расположен минисателлитный полиморфный локус — изменчивый по числу tandemных повторов 86 нуклеотидов (*rs71941886*) [111]. Известно, что увеличение числа повторов ведет к повышению транскрипционной активности гена *IL1RN* [60]. Mei Q. с соавторами, проводя у китайцев ассоциативный анализ данного полиморфного варианта с ЯБ ДПК, не обнаружили существенных различий между пациентами и здоровыми донорами, независимо от наличия *H. pylori* [75]. У больных из Бразилии было показано, что носите-

ли аллеля 2 *VNTR*-полиморфизма гена *IL1RN* менее подвержены риску развития ЯБ ДПК, а носители гомозиготного по этому аллелю генотипа 2/2 реже заражаются хеликобактерной инфекцией [74]. В этой же работе выявлено, что аллель 2 является маркером повышенного риска развития рака желудка, что соответствует ранее полученным данным, где для жителей Бразилии была показана ассоциация описываемого аллеля с повышенным риском развития рака и ЯБ желудка, а также с повышенным уровнем воспаления на слизистой оболочке желудка [74, 76, 86].

Немалую роль в воспалении и повреждении тканей при ЯБ играет интерлейкин-6 (IL-6), являющийся многофункциональным цитокином, регулирующим гуморальные и клеточные реакции [48, 49]. Кодирующий его ген *IL-6* локализован на хромосоме 7 (7p15.3) и состоит из пяти экзонов, общей протяженностью 1183 п.н., и четырёх интронов [105]. В 2005 г. в Бразилии Gatti L. с соавторами провели анализ ассоциации однонуклеотидной замены *-174G/C (rs1800795)* гена *IL-6* и установили, что носители аллеля *G* характеризуются повышенным уровнем секреции соответствующего белка, по сравнению с индивидами, гомозиготными по аллелю *C*, в то же время взаимосвязи между каким-либо из этих аллелей и развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у взрослых пациентов обнаружено не было [53]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в Корее, где также не было выявлено ассоциации полиморфного варианта *-174G/C* гена *IL-6* с ЯБ, однако исследователи показали, что гомозиготный генотип *G/G* и аллель *G* данного ДНК-локуса гена *IL-6* являются маркерами пониженного риска развития ЯБ у пациентов, инфицированных *H. pylori* [61].

Важную функцию в патогенезе ЯБ выполняет интерлейкин-8 (IL-8) — мощный провоспалительный хемокин, активируемый нейтрофилами, вызывающий повреждение слизистой оболочки. Этот цитокин привлекает и активирует фагоциты, играет ведущую роль в механизме воспалительного ответа на инфицирование *H.pylori* и считается одним из основных генов-кандидатов развития ЯБ [23, 55]. Ген *IL-8*, состоящий из четырёх экзонов и трёх интронов общей протяженностью 3156 п.н., картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13-q21) среди кластера генов других хемокинов [78]. В Венгрии в 2004 г. провели исследование полиморфного варианта *-251T/A (rs4073)* гена *IL-8* и обнаружили, что генотип *T/A* встречается чаще в группе больных ЯБ, тогда как частота встречаемости гомозиготного генотипа *T/T* значительно выше в контрольной группе [55]. Ohyouchi M. в 2005 г. с соавторами провели изучение влияния вышеуказанной однонуклеотидной замены гена *IL-8* на восприимчивость к *H.pylori*-связанным желудочно-кишечным заболеваниям у населения Японии и выявили ассоциацию генотипов *A/T* и *A/A* с риском развития ЯБ желудка. Также была рас-

смотрена транскрипционная активность гена *IL-8* и показано, что промотор, в структуре которого в положении *-251* находится аденин, значительно более активен, чем альтернативный аллельный вариант [83]. Эти данные согласуются с исследованиями венгерских учёных, которые выявили у пациентов с ЯБ ДПК более высокую по сравнению с контролем частоту генотипа *A/T* полиморфного варианта *-251T/A* гена *IL-8*, а распространённость гомозиготного генотипа *T/T* была значительно повышена в группе здоровых индивидов по сравнению с пациентами [59]. Однако в работе Farsahad S. с соавторами не было обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов описываемого ДНК-локуса между больными ЯБ ДПК и контрольной группой [46].

В проведённом Yin Y.-W. с соавторами метаанализе не было выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфного варианта *-251A/T* гена *IL-8* с риском развития ЯБ, но при анализе в подгруппах, выделенных на основании этнической принадлежности, инфицирования *H.pylori* и по типу ЯБ были найдены ассоциации между однонуклеотидной заменой *-251A/T* гена *IL-8* и риском развития ЯБ в азиатской популяции, в частности в подгруппах индивидов с хеликобактериозом и у больных с ЯБ ДПК и ЯБ желудка [125].

Фактор некроза опухолей альфа (*TNF-α*) — провоспалительный цитокин, синтезирующийся, в основном, макрофагами и моноцитами, играющий важную роль в инициации и усилении иммунно-воспалительного ответа на инфицирование *H.pylori* [51]. На клеточном уровне *TNF-α* стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1, -6, -8, отвечает за иммунный и воспалительный ответ, включая некроз [65]. Кодирующий его ген *TNFA* локализован на хромосоме 6 в области *6p21.3*, имеет размер 2762 п.н. и содержит 4 экзона [79]. В промоторной области его расположен полиморфный вариант *-308G>A* (*rs1800629*), имеются данные о взаимосвязи редкого аллеля *A* данного локуса и повышенной экспрессией гена *TNFA* [119]. В 2001 г. у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК из Испании был проведён анализ распределения частот аллелей и генотипов двух однонуклеотидных замен *-238G>A* (*rs361525*) и *-308G>A* (*rs1800629*) в промоторе гена *TNFA* и двух полиморфных локусов *252A/G* (*rs909253*) и *Thr26Asn* (*rs2229093*) гена лимфотоксина альфа (*LTA*), расположенного также на хромосоме 6 (*6p21*). Авторам удалось обнаружить, что гаплотип *TNF-I* достоверно чаще встречается у больных ЯБ желудка, чем в контроле, а также является маркёром повышенного риска язвообразования у индивидов с инфекцией *H.pylori*, кроме этого показано, что гаплотип *TNF-E* гораздо чаще встречается у пациентов с ЯБ ДПК по сравнению с больными ЯБЖ [63]. Однако многие другие проведённые позже работы по изучению ассоциаций полиморфных вариантов гена *TNFA* с риском развития гастроуде-

нальных патологий, в том числе и у инфицированных хеликобактером лиц, не обнаруживали различий в распределении частот аллелей и генотипов по изучаемым локусам между группами больных и контроля из Кореи, Испании, Китая [51]. Описанные выше результаты также нашли подтверждение в исследовании Zhang B.V. с соавторами, которые в 2013 г. провели метаанализ, объединив данные 16 публикаций о взаимосвязях полиморфных вариантов гена *TNFA* (*-308G/A*, *-1031T/C*, *-863C/A*, *-857C/T*, и *-238G/A*) с риском развития ЯБ ДПК на основе статуса инфицирования *H. pylori*. Анализ не выявил статистически достоверных ассоциаций полиморфных ДНК-локусов описываемого гена независимо от наличия бактериальной инфекции, также не были найдены статистически достоверные различия между больными ЯБ и контролем в различных этнических группах [127].

Ещё одним важным многофункциональным цитокином является трансформирующий ростовой фактор — бета 1 (*TGFβ1*), который регулирует такие биологические процессы, как клеточная пролиферация, дифференциация, адгезия, а также продукция и деградация белков внеклеточного матрикса, тем самым играя существенную роль в процессе заживления ран и восстановления тканей. Кодирующий его ген *TGFβ1* локализован на хромосоме 19, в области *19q13.1*, и имеет размер 23 402 п.н. Одно из первых пилотных исследований ассоциаций полиморфных вариантов гена *TGFβ1* с риском развития ЯБ было проведено в 2006 г. российскими учёными [94]. Они проанализировали распределение частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены в промоторной области гена *-509C/T* (*rs1800469*) и двух полиморфных вариантов в первом экзоне, приводящих к замене аминокислот, *869T/C* (*10Leu/Pro*, *rs1800470*) и *915G/C* (*25Arg/Pro*, *rs1800471*). Сравнительный анализ частот сочетаний генотипов показал, что комбинация *10L/L25R/R-509C/C* более распространена в группе больных ЯБ желудка по сравнению с контрольной выборкой, а комбинация *10P/P25R/P-509C/T* — у индивидов с дуоденальной патологией [94]. Описанные данные согласуются с опубликованными в этом же году результатами исследований Garcia-Gonzales M.A. с соавторами, которые обнаружили, что генотип *Leu/Pro* является маркёром повышенного риска развития ЯБ, а генотип *Pro/Pro* выполняет протективную роль [52].

Благодаря тому, что цитокины играют важнейшую роль в патогенезе язвообразования, кодирующие их гены относятся к числу основных генов-кандидатов ЯБ. Описанные выше данные, несмотря на свою противоречивость, демонстрируют, что полиморфные варианты генов цитокинов и их рецепторов могут оказывать существенное влияние на риск развития ЯБ желудка и ЯБ ДПК.

Гены матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов

Матриксные металлопротеиназы (ММП, ММР) (также называемые матриксинами) — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, играющих ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков. В физиологических условиях эти процессы необходимы для эмбрионального развития, морфогенеза, репродукции, тканевой резорбции, ангиогенеза, апоптоза и т.д. [4].

Повышенные уровни мРНК интерстициальной коллагеназы (ММП-1), стромелизина-1 (ММП-3) и матрилизина (ММП-7) были обнаружены в образцах ткани слизистой оболочки желудка человека при различных воспалительных заболеваниях, таких как болезнь Крона и язвенный колит [98]. Интересно, что присутствие бактерии *H. pylori* усиливает активность ММП-2 и ММП-9 в клетках внутренней поверхности желудка, эти белки участвуют в разрушении тканей в ходе прогрессирования ЯБ, связанной с хеликобактерной инфекцией [38]. Таким образом, гены, кодирующие металлопротеиназы, могут рассматриваться в качестве вероятных генов-кандидатов ЯБ.

Важную роль в патогенезе ЯБ играет коллагеназа (ММП-1), получившая свое название за способность расщеплять коллаген I типа. Ген *MMP1* картирован на длинном плече хромосомы 11 (11q22.2), состоит из 10 экзонов и 9 интронов, общей протяженностью 8326 п.н. [54]. У больных из Германии, в 2006 г. было проведено исследование ассоциаций 21 полиморфного варианта генов металлопротеиназ *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-7* и *MMP-9* с риском развития ЯБЖ при наличии инфекции *H. pylori*. Авторы показали, что маркерами повышенного риска развития заболевания являются гаплотипы *AGC-A* гена *MMP-1*, *GCCGA* гена *MMP-7*, *GAAGG* гена *MMP-9*, а гаплотипы *ATCCT* гена *MMP-3*, *GCCAA* гена *MMP-7*, *GGAGG* и *TGGAA* гена *MMP-9* были определены как маркеры пониженного риска развития ЯБ желудка [58].

Tomita M. с соавторами выявили у больных ЯБ желудка высокие уровни концентраций ММП-3 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1, TIMP-1), а также нескольких провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8. Кроме того, уровень ММП-3 был значительно выше на месте изъязвления, чем в антральном отделе желудка, и исследователи предположили, что стромелизин-1 (ММП-3) может выполнять важную функцию в процессе заживления язвы [113]. В другой работе описано, что у детей, больных гастритом, при наличии инфекции *H. pylori*, наблюдается понижение концентрации сывороточного TIMP-1 по сравнению с пациентами соответствующего возраста с отрицательными анализами на наличие данной бактерии [96].

Изменение активности ММП (как увеличение, так и снижение) сопутствует многим заболеваниям чело-

века (опухоли, фиброзирующие заболевания сердца, лёгких, печени и почек, артрит, ЯБ желудка и т.д.) [4]. В 2012 г. Cheng H.-C. с соавторами показали, что уровень экспрессии генов *MMP-3*, *-7*, *-9* и *TIMP-1* повышен в клетках слизистой оболочки желудка у пациентов с ЯБ желудка по сравнению с аналогичной тканью здоровых доноров. Кроме того, оказалось, что лица с хеликобактерной инфекцией, у которых вследствие этого развилось изъязвление слизистой оболочки желудка, имеют более высокий уровень экспрессии генов *MMP-7*, *MMP-9* и *TIMP-1* в эпителиальных клетках внутренней стенки желудка, чем пациенты, у которых заболевание развилось вследствие использования НПВС [48]. Также увеличение уровня ММП-2 и ММП-3 и ММП-9 было показано в опытах с использованием крыс, больных ЯБ [50, 106]. Имеются данные о том, что мелатонин подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ, тем самым приводя к заживлению язв желудка [68].

Таким образом, можно предположить, что полиморфные варианты генов ММП могут приводить к развитию ЯБ, оказывая влияние на разрушительные процессы в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК при развитии воспаления. Для более глубокой и достоверной оценки роли данных генов требуются дальнейшие молекулярно-генетические исследования их полиморфных вариантов в различных популяциях мира.

Гены, кодирующие ферменты пищеварения

Клеточные и молекулярные электронномикроскопические методы исследования, разработанные во второй половине XX века, позволили изучить роль в формировании ЯБ гиперсекреции соляной кислоты, которая может быть обусловлена повышенной выработкой гастрина [7, 8]. Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и, кроме того, в небольшом количестве синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Это гормон, существующий в организме в виде 4 основных форм — гастрин-13, -17, -34 и пока неидентифицированного «big-big»-гастрин [2]. Одним из важных эффекторов физиологического действия гастрин является индуцируемый им фермент пепсиноген — неактивный белковый предшественник пепсина, аутокаталитически превращающийся в него в присутствии соляной кислоты желудочного сока. В организме человека синтезируются два таких профермента: пепсиноген 1 (PG1) и пепсиноген 2 (PG2), отличающиеся строением молекул и иммунологическими свойствами. В 80-х годах прошлого века американский гастроэнтеролог M. Samloff установил, что концентрация проферментов пепсина в сыворотке крови коррелирует с уровнем пептической секреции желудка и, что более важно, с тяжестью поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ), которая была подтверждена морфологически [19, 99]. Комплексное исследование указанных

маркёров служит для выявления и дифференциальной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, поверхностного и атрофического гастритов, ЯБ желудка и ДПК, рака желудка [15]. Еще в 1984 г. Nabibullah С.М. с соавторами, в своем исследовании высказали предположение об аутосомно-доминантном типе наследования гиперпепсиногемии [56]. Samloff I.M. с соавторами показали, что концентрация пепсиногена I в сыворотке у больных ЯБ ДПК значительно выше, чем средний уровень в норме, в то время как повышение концентрации в сыворотке пепсиногена II связано с высоким риском развития ЯБ желудка [100], но имеются другие работы, не подтверждающие подобные выводы [88].

Совместное выявление пепсиногена (I, II) и гастрина (GAST 17) может быть полезно для оценки прогресса в лечении гастрита. Есть объективные данные об изменении функциональной характеристики (GAST 17 и PG1) слизистой оболочки желудка у пациентов с язвой ДПК под влиянием химического состава опасных веществ. Известно также, что инфицирование *H. pylori* может приводить к повышению концентрации пепсиногена I и II, гипергастринемии с гиперсекрецией соляной кислоты, ведущей к ЯБ ДПК, но устранение инфекции приводит к снижению сывороточного уровня пепсиногена и гастрин [91, 116].

В 1993 г. Azuma Т. с соавторами провели у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК и здоровых доноров из Японии поиск полиморфных локусов генов пепсиногена *A* (*PGA*) и пепсиногена *C* (*PGC*), используя рестриктазу *EcoRI*. Среди *EcoRI*-рестрикционных фрагментов гена *PGC*, с помощью Саузерн-блот анализа выявили два полиморфных участка. Выяснилось, что частота встречаемости меньшего по размеру фрагмента гораздо выше у больных с ЯБ желудка с локализацией язвы непосредственно в теле желудка по сравнению с группой здоровых доноров, а также пациентов, у которых язвенный дефект расположен в углу желудка или его антральном отделе. В результате данного исследования не только выявлена ассоциация гена *PGC* с риском развития ЯБ в теле желудка, но и сделан вывод о генетической гетерогенности ЯБ [36].

Ген *PGC* локализован на хромосоме 6 (6p21.1), размер — 10 690 п.н., состоит из девяти экзонов и восьми интронов [107]. Описанные выше исследования были продолжены, в полиморфном локусе гена пепсиногена *C* обнаружены 4 варианта аллелей [82], ранее в европейской популяции тоже были выявлены четыре возможных аллельных варианта этого гена [108]. В работе японских авторов ассоциация с риском развития заболевания также была установлена только для пациентов с язвенным поражением тела желудка, у этих индивидов была гораздо повышена частота аллеля 4 при сравнении с контрольной группой и с больными ЯБПК, а также лицами с ЯБ желудка при локализации язвы в других отделах соответствующего органа. Кроме это-

го, авторы показали, что на данную предрасположенность не влияет наличие инфекции *H. pylori* [82]. В этом же году (1997 г.) была опубликована ещё одна работа исследователей из Японии, посвящённая изучению инсерционно-делеционного полиморфизма гена *PGC*, и описано 6 возможных аллелей данного гена по этому полиморфному локусу. Авторам удалось выявить статистически достоверное снижение сывороточного уровня пепсиногена II при наличии аллеля 6 *I/D*-полиморфизма гена *PGC* в гомо- или гетерозиготном состоянии [122]. В исследовании Pinto-Correia A.L. с соавторами, проведённом в 2006 г. в Португалии показано, что аллель 6 *I/D*-полиморфного локуса гена *PGC* в европейской популяции встречается чаще, чем в азиатской популяции, а также установлено, что данный аллельный вариант является протективным в отношении рака желудка [93]. У больных из Китая было описано повышение уровня экспрессии гена *PGC* у носителей аллеля 6 описываемого полиморфного ДНК-локуса [104].

Описанные выше результаты свидетельствуют о взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфного локуса гена *PGC* с заболеваниями ЖКТ. Предрасположенность к ЯБ наряду с другими факторами может быть обусловлена изменениями в экспрессии гена *PGC*.

Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori*

и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии

Открытие в 1983 г. австралийскими учёными Warren R. и Marshall B. [72, 117] микроорганизма *H. pylori* радикально изменило научный взгляд на патогенез воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта человека [1]. *H. pylori* является одной из наиболее изучаемых бактерий в мире и в настоящее время почти каждый второй житель планеты является её носителем. На сегодняшний день доказана связь инфицирования слизистой оболочки желудка человека *H. pylori* с развитием ЯБ желудка и ЯБ ДПК [114]. Известно также, что риск развития болезни у отдельного индивида зависит от генотипа штамма хеликобактера, носителем которого он является [77, 81, 126].

Существует несколько штаммов *H. pylori* и геном ряда из них полностью секвенирован [31, 37, 112]. Геном штамма «26695» представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 п.н., содержит 1630 генов, доля GC-пар составляет 39% [112], при сравнении со штаммом «J99» показано, что 6–7% нуклеотидов у них различны [31].

Более 40 генов патогенности (вирулентности) *H. pylori* не разбросаны по хромосоме, а собраны в одном из её сегментов, названном «островком патогенности» — *CagPAI* (*cagA* pathogenicity island), встроенном в геном наиболее вирулентных штаммов бактерии [1]. Эти гены

кодируют белки особой секреторной системы, функция которой состоит в доставке эффекторных молекул микроба в клетки макроорганизма [22]. К основным факторам вирулентности, определяющим гетерогенность патогенных потенциалов штаммов *H. pylori*, относят *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA2*, *OipA* [9, 10, 69, 71, 114].

Цитотоксин-ассоциированный белок *CagA* с молекулярной массой 120—140 кД, кодируемый геном *citotoxin associated gene A (CagA)*, транспортируется из бактериальной клетки внутрь эпителиоцитов слизистой и нарушает в них системы внутриклеточной передачи сигнала. В зависимости от наличия гена *CagA* *Helicobacter pylori* подразделяют на *CagA*-позитивные и *CagA*-негативные штаммы [9]. Ряд исследований выявили высокую частоту встречаемости генотипа *cagA* у больных ЯБ ДПК (более 50%) [30, 43, 87]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в Ираке Abdullah Sh. и его коллегами, которые обнаружили, что 65% больных дуоденальной язвой инфицированы хеликобактером, имеющим генотип *cagA* [28].

Вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (*VacA*) — присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori*, в то же время существуют различные подтипы (*sla*, *slb*, *slc*, *s2*) и аллельные комбинации (*m1*, *m2*) этого гена. Штаммы *s1/m1* имеют самые высокие уровни цитотоксичной активности и наибольшую плотность колонизации слизистой оболочки желудка, тогда как бактерии с *s2/m2* почти не обладают цитотоксичной активностью [26].

Другой ген вирулентности, обозначаемый как *iceA* (induced by contact with epithelium, ген индуцируемый контактом с эпителием), имеет два основных аллельных варианта *iceA1* и *iceA2*. *IceA1* активируется при контакте *H. pylori* с эпителием желудка и рассматривается в качестве маркера ЯБ [71, 89].

Помимо описанных выше, существует другой важный фактор вирулентности в отношении рисков развития ЯБ ДПК и рака желудка — *OipA* (outer inflammatory protein A), ассоциированный с повышенной секрецией IL-8 эпителиальными клетками *in vitro*, а также повышенным воспалением желудка *in vivo* [124]. Ген *OipA* (также известный как *HP0638*) регулируется с помощью включения или выключения, изменяя количество СТ-динуклеотидных повторов в сигнал-пептидной кодирующей области данного гена [123]. Когда есть 6, 9, (1+3), (2+3), (1+2), (1+1+1), (1+1+2) и ряд других паттернов СТ-повторов, ген *oipA* «включен», причём, распространение различных комбинаций СТ-пар имеет определённую географическую принадлежность [32]. В 2013 г. в Китае Liu J. с соавторами провели метаанализ, включающий результаты 10 исследований, выполненных с 2000 г. в трёх географических регионах — Азия, Европа и Америка; выборки были поделены на 2 подгруппы — взрослые и дети. Авторы показали, что «включенный статус» гена *oipA* связан с повышенным риском развития ЯБ [69].

Относительно недавно был выделен ген *jhp0562* из ЯБ ДПК-ассоциированных штаммов, и установлено, что он связан с риском развития данного заболевания у детей [84]. Исследование, проведённое в 2010 г. во Франции показало, что риск развития ЯБ ДПК ассоциирован с наличием генов *jhp0562*, *Cag PAI*, аллеля *s1* гена *vacA*, *babA*, «включенного статуса» гена *oipA* [85].

У больных ЯБ чаще определяются комбинации таких генов, как *cagA*, *vacAs1*, *iceA*, но, нередко, обнаруживают и сочетание *cagA*-негативных, *vacAs2*, *iceA* генов, которые отличаются низкой вирулентностью [18]. Ozbey G. с соавторами обнаружили, что наиболее распространёнными генотипами *Helicobacter pylori* в Турции являются *vacA s1/m1*, *cagA* и *iceA2* [87]. Эти данные согласуются с аналогичными выводами, полученными ранее у жителей Колумбии, Тайланда, Мексики [33, 45, 115].

В недавних исследованиях у жителей Афганистана была установлена ассоциация с риском развития ЯБ ДПК цитотоксин-ассоциированного гена *E (cagE)*, однако показано, что среди жителей Пакистана частота встречаемости данного генотипа *H. pylori* была гораздо ниже [121].

Сравнение штаммов *H. pylori*, выделенных из биоптата больных с симптоматическими болезнями желудка, со штаммами, полученными от пациентов без подобной истории, полезно в выявлении бактериальных генетических маркёров заболевания. Исследование распространённости генотипов бактерии в различных популяциях и у конкретных индивидов может оказать неоценимую помощь в подборе адекватной терапии ЯБ и открыть новые возможности персонализированной медицины.

Заключение

Развитие ЯБ является результатом сложнейшего взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Многочисленные научные исследования подтверждают наличие генетической предрасположенности к ЯБ, за последние десятилетия значительно расширились знания о генетических основах заболевания. Известно множество генов-кандидатов, каждый из которых вносит вклад в развитие данной патологии, выявлены этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов многих из этих генов, определены гены *H. pylori*, обеспечивающие наибольшую вирулентную способность, однако остаётся всё ещё множество нерешённых вопросов. Успех в борьбе с данным заболеванием немалым без дальнейших интенсивных исследований в области молекулярной генетики. Понимание генетических основ ЯБ имеет большое значение для разработки новых подходов к её диагностике и лечению.

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Герасиминко О.Н. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения // На подмогу педиатру. — 2011. — №4 (31). — С. 93—97.
2. Барановский А.Ю. Гастроэнтерология: Справочник / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер, 2011. — 512 с.
3. Белоусов Ю. В., Павленко Н.В. Гастроудоденальная патология у детей: проблемы и перспективы // Здоровья Украины. — 2003. — №13 (74). — С. 35—38.
4. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2010. — Т. 10, №2. — С. 105—111.
5. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* (вопросы для дискуссии) // Губернские медицинские вести. — 2002. — №2. — С. 8—9.
6. Горшенин Т.Л., Оболенская Т.И., Сидоренко В.А. и др. Особенности течения язвенной болезни ЯБ ДПК у людей пожилого и старческого возраста // Фундаментальные исследования. — 2012. — №2. — С. 192—197.
7. Жернакова Н.И., Медведев Д.С., Иванова К.А., Антропов А.В. Мелатонин и другие сигнальные молекулы в развитии соматической патологии у пожилых // Научные ведомости. — 2010. — №22. — С. 75—77.
8. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — №4. — С. 569—571.
9. Кот А.О. Состояние апоптоза и цитокинового гомеостаза у детей с гастродуоденальной патологией в зависимости от патогенности *Helicobacter pylori* // КТЖ. — 2012. — №1. — С. 114—118.
10. Кот А.О. Исследование уровня цитокинового гомеостаза у детей с хронической гастродуоденальной патологией в периоде обострения. // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — №2. — С. 113—116.
11. Лобанков В.М., Камбалов М.Н., Иванов С.В. Особенности течения язвенной болезни у близнецов // Новости хирургии — 2008. — Т. 16, №2. — С. 35—38.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе // РЖГК. — 2008. — №5. — С. 4—11.
13. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии // Фарматека. — 2011. — №2. — С. 10—17.
14. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии. // Клиническая медицина. — 2005. — №2. — С. 63—65.
15. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Состояние секреторной и регенераторной функций желудка при карцерогенезе // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — №6. — С. 52—56.
16. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном карцерогенезе // Вестник РАМН. — 2012. — №11. — С. 59—65.
17. Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю. Диагностика *Helicobacter pylori*-инфекции у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998. — №2. — С. 9—11.
18. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков // Педиатрия. — 2007. — №5 (86). — С. 28—32.
19. Молчанова А.Р. Пепсиногены // Вектор БЕСТ. — 2009. — С. 1—7.
20. Пасишвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала // Сучасна гастроентерология. — 2004. — №3. — С. 8—11.
21. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии // Казанский медицинский журнал. — 2009. — №6. — С. 893—897.
22. Сарсенбаева А.С. Роль вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* в формировании осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Известия Челябинского научного центра. — 2005. — №2 (28). — С. 121—124.
23. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины — 2010. — №3. — С. 91—98.
24. Фадеев П.А. Язвенная болезнь. — М.: ООО «Издательство ОНИКС»: ООО «Издательство «Мир и Образование», 2009. — 128 с.
25. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения // Тер. арх. — 2003. — №2. — С. 7—9.
26. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — №2 (4). — С. 128—145.
27. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2010. — 749 с.
28. Abdullah S.M., Hussein N.R., Salih A.M. et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains carrying *babA2* and *cagA* is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Iraq // Arab. J. of Gastroenterology. — 2012. — Vol. 13. — P. 166—169.
29. Aljamal A. Effects of turmeric in peptic ulcer and *Helicobacter pylori* // Plant sciences research. — 2011. — Vol. 3. — P. 25—28.
30. Al-Khatif A.S. *Helicobacter pylori* virulence markers in gastroduodenal disorders. Detection of cytotoxin-associated gene A and vacuolating cytotoxin-associated gene A genes in Saudi patients // Saudi Med. J. — 2012. — Vol. 7. — P. 716—721.
31. Alm R.A., Ling L.S., Moir D.T. et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* // Nature. — 1999. — Vol. 397. — P. 176—180.
32. Ando T., Peek R.M., Pride D. et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with *cagA* status // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 239—246.
33. Arevalo-Galvis A., Trespalacios-Rangel A.A., Otero W. et al. Prevalence of *cagA*, *vacA*, *babA2* and *iceA* Genes in *H. pylori* Strains Isolated from Colombian Patients with Functional Dyspepsia // Polish Journal of Microbiology. — 2012. — Vol. 61. — P. 33—40.
34. Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan // International journal of molecular medicine. — 2007. — Vol. 20. — P. 373—378.
35. Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J. et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1984. — Vol. 81. — P. 7907—7911.
36. Azuma T., Teramae N., Hayakumo T. et al. Pepsinogen C gene polymorphism associated with gastric body ulcer // GUT. — 1993. — Vol. 4. — P. 450—455.
37. Baltrus D.A., Amieva M.R., Lowe T.M. et al. The complete genome sequence of *Helicobacter pylori* strain G27 // Journal of bacteriology. — 2009. — Vol. 191. — P. 447—448.
38. Bergin P.J., Anders E., Sicheng W. et al. Increased production of matrix metalloproteinases in *Helicobacter pylori* associated human gastritis // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9. — P. 201—210.

39. Calam J., Gibbons A., Healey Z. et al. How does *Helicobacter pylori* causes mucosal damages? Its effect on acid and gastrin physiology // *Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 113. — P. 43–49.
40. Castano-Rodriguez N., Mitchell Hazel M. Peptic ulcer disease: current notions // *Microbiology.* — 2013. — P. 147–150.
41. Chakravorty M., Ghosh A., Choudhury A. et al. Interaction Between IL1B Gene Promoter Polymorphisms in Determining Susceptibility to *Helicobacter pylori* Associated Duodenal Ulcer // *Hum. Mutation.* — 2006. — Vol. 27. — P. 411–419.
42. Cheng H.-C., Yang H.-B., Chang W.-L. et al. Expressions of MMPs and TIMP-1 in Gastric Ulcers May Differentiate *H. pylori*-Infected from NSAID-Related Ulcers // *The Scientific World Journal.* — 2012. — P. 1–9.
43. El-Fakhry A.A., El-Daker M.A., Bard R.I. et al. Association of the CagA gene positive *Helicobacter pylori* and tissue levels of interleukin-17 and interleukin-8 ingastric ulcer patients // *Egypt J. Immunol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 51–62.
44. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.
45. Estrada N.U., Jemenez A.C., Velez L.M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in a population from Northeastern Mexico with chronic gastritis and intestinal metaplasia // *African Journal of Microbiology Research.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1409 — 1414.
46. Farshad S., Rasouli M., Jamshidzadeh A. et al. IL-1 β (+3953 C/T) and IL-8 (-251 A/T) gene polymorphisms in *H. pylori* mediated gastric disorders // *Iran J Immunol* — 2010. — Vol. 7. — P. 96–108.
47. Ferrer-Ferrer M., Malespin-Bendana W., Ramirez V. et al. Polymorphisms in genes coding for HSP-70 are associated with gastric cancer and Duodenal Ulcer in a Population at high risk of gastric cancer in Costa Rica // *Official J. of the Instituto Mexicano del Sergio Social.* — 2013. — Vol. 44. — P. 467–474.
48. Fisman E.Z., Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal // *Cardiovascular Diabetology.* — 2010. — Vol. 6. — P. 6.
49. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation // *Arthritis Research and Therapy* — 2006. — Vol. 8. — P. 6.
50. Ganguly K., Swarnakar S. Chronic gastric ulceration causes matrix metalloproteinases-9 and -3 augmentation: Alleviation by melatonin // *Biochimie.* — 2012. — Vol. 94. — P. 2686–2698.
51. Garcia-Gonzalez M.A., Savelkoul P.H.M., Benito R. et al. No allelic variant associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer disease // *International Journal of Immunogenetics* — 2005. — Vol. 32. — P. 299–306.
52. Garsia-Gonzalez M., Strunk M., Piazuolo E. et al. TGFB1 gene polymorphisms: their relevance in the susceptibility to *Helicobacter pylori*-related diseases // *Genes and Immunity.* — 2006. — Vol. 7. — P. 640–646.
53. Gatti L.L., Zambaldi M.T., de Labio R.W. et al. Interleukin-6 polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Brazilian adult patients with chronic gastritis // *Clinical and Experimental Medicine.* — 2005. — Vol. 5. — P. 112–116.
54. Gerhard D.S., Jones C., Bauer E.A. et al. Human collagenase gene is localized to 11q // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1987. — Vol. 46. — P. 619.
55. Gyulai Z.I., Gergely K.I., Andrea T. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer // *Eur. Cytokine Netw.* — 2004. — Vol. 15. — P. 353–358.
56. Habibullah C.M., Mujahid A.M., Ishaq M. et al. Study of duodenal ulcer disease in 100 families using total serum pepsinogen as a genetic marker // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 1380–1383.
57. Hayat Kh.S., Shahzad A.A., Ulhaq M. Perforated peptic ulcer: a review of 36 cases // *The Professional Medical Journal.* — 2011. — Vol. 18. — P. 124–127.
58. Hellmig S., Stefan P.R., Ulrich R.F. et al. Genetic Variants in Matrix Metalloproteinase Genes Are Associated With Development of Gastric Ulcer in *H. Pylori* Infection // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 101. — P. 29–35.
59. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F. et al. Genetic Polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not Polymorphisms of TLR4 Genes, Are Associated with *Helicobacter pylori*-Induced Duodenal Ulcer and Gastritis // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12. — P. 124–131.
60. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes // *Eur. J. Immunol.* — 1998. — Vol. 28, №8. — P. 2598–2602.
61. Kang J.M., Kim N., Lee D.H. et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 420–428.
62. Kim Y., Park S., Kim M. et al., Novel single nucleotide polymorphism of the VEGF gene as a risk predictor for gastroduodenal ulcers // *Journal of Gastroenterol. and Hepatol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 131–139.
63. Lanas A., Garcia-Gonzalez M.A., Santolaria S. et al. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patient // *Genes and Immunity.* — 2001. — Vol. 2. — P. 415–421.
64. Lario S., Ramirez-Lazaro M.J., Aransay A.M. et al. MicroRNA profiling in duodenal ulcer disease caused by *Helicobacter pylori* infection in a Western population // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2012. — Vol. 18. — P. 273–282.
65. Lee S.-G., Kim B., Yook J.-H. et al. TNF/LTA polymorphisms and risk for gastric cancer/duodenal ulcer in the Korean population // *Cytokine.* — 2004. — Vol. 28. — P. 78–82.
66. Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond helicobacter // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316. — P. 538–554.
67. Li J., Wang F., Zhou Q. et al. IL-1 Polymorphisms in Children with Peptic Symptoms in South China // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16. — P. 246–251.
68. Li S.-L., Zhao J.-R., Ren X.-Y. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 4590–4595.
69. Liu J., He C., Chen M. et al. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis // *BMC Infectious Diseases* — 2013. — Vol. 13. — P. 10.
70. Li Q., Verma I.M. NF-kappaB regulation in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 725–734.
71. Mansour K.B., Fendri C., Zribi M. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials.* — 2010. — P. 7.
72. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* — 1983. — №1. — P. 1273–1274.
73. Matsushima K., Isomoto H., Inoue N. et al. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa // *International Journal of Cancer.* — 2011. — Vol. 128. — P. 361–370.
74. Mattar R., Barbosa S., Anibal M. 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. — Vol. 6. — P. 35–41.
75. Mei Q., Xu J.M., Cao H.L. et al. Associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer

disease in Chinese Han population // *International Journal of Immunogenetics*. — 2009. — Vol. 37. — P. 9–12.

76. Melo Barbosa H.P., Martins L.C., Dos Santos S.E. et al. Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population // *World J. Gastroenterol* — 2009. — Vol. 12. — P. 1465–1471.

77. Miehle S., Kirsch C., Agha-Amiri K. et al. The *Helicobacter pylori vacA s1, m1* genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany // *Int. J. Cancer*. — 2000. — Vol. 87. — P. 322–327.

78. Modi W.S., Dean M., Matsushima K. et al. Chromosome mapping and RFLP analyses of monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8). (Abstract) // *Cytogenet. Cell Genet*. — 1989. — Vol. 51. — P. 1046.

79. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization // *Nucleic Acids Res*. — 1985. — Vol. 13. — P. 6361–6373.

80. Nishizawa T., Suzuki H. The Role of microRNA in Gastric Malignancy // *International journal of molecular sciences* — 2013. — Vol. 14. — P. 9487 — 9496.

81. Normark S., Nilsson C., Normark B.H. et al. Persistent infection with *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer // *Adv. Cancer Res*. — 2003. — Vol. 90. — P. 63–89.

82. Ohtaka Y., Azuma T., Konishi J. et al. Association between genetic polymorphism of the pepsinogen C gene and gastric body ulcer: the genetic predisposition is not associated with *Helicobacter pylori* infection // *GUT*. — 1997. — Vol. 41. — P. 469–474.

83. Ohyauchi M.A., Imatani M., Yonechi N. et al. The polymorphism interleukin-8 2251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population // *Helicobacter pylori*. — 2005. — Vol. 54. — P. 330–335.

84. Oleastro M., Monteiro L., Lehours P. et al. Identification of markers for *Helicobacter pylori* strains isolated from children with peptic ulcer disease by suppressive subtractive hybridization // *Infect. Immun*. — 2006. — Vol. 74. — P. 4064–4074.

85. Oleastro M., Santos A., Cordiero R. et al. Clinical Relevance and Diversity of Two Homologous Genes Encoding Glycosyltransferases in *Helicobacter pylori* // *Journal of clinical microbiology*. — 2010. — Vol. 48, №8. — P. 2885–2891.

86. Oliveira J.G., Duarte M.C., Silva A.E. IL-1ra anti-inflammatory cytokine polymorphism is associated with risk of gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population, but the TNF- β pro-inflammatory cytokine is not // *Mol. Biol. Rep*. — 2012. — Vol. 39. — P. 7617–7625.

87. Ozbey G., Dogan Y., Demiroren K. Prevalence of *Helicobacter pylori* virulence genotypes among children in Eastern Turkey // *World J. Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 18. — P. 6585–6589.

88. Parthasarathy G., Maroju N.K., Kate V. et al. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach // *Trop. Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 28. — P. 166–170.

89. Peek R.M., Thompson S.A., Atherton J.C. et al. Expression of a novel ulcer-associated *H. pylori* gene, *iceA*, following adherence to gastric epithelial cells // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110. — P. 225.

90. Pena A.S. Genetic factors determining the host response to *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol*. — 2000. — Vol. 6. — P. 624–625.

91. Pimanov S.L., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2008. — Vol. 28. — P. 1666–1671.

92. Ping-I.H., Jyh-Jen J., Hui-Hwa T. Association of the myeloperoxidase -468G/A polymorphism with gastric inflammation and duodenal ulcer risk // *World J. Gastroenterol*. — 2005. — Vol. 18. — P. 2796–2801.

93. Pinto-Correia A.L., Sousa H., Frago M. et al. Gastric cancer in a Caucasian population: role of pepsinogen C genetic variants // *World Journal of Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 31. — P. 5033.

94. Polonnikov A., Ivanov V., Belugin D. et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: Pilot study // *Journal of Gastroenterol and Hepatol*. — 2007. — Vol. 22. — P. 555–564.

95. Radosz Komoniewska H., Bek, T., Jozwiak J. et al. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection // *Clinical microbiology and infection*. — 2005. — Vol. 11, №8. — P. 602–610.

96. Rautelin H., Tervahartiala T., Lauhio A. et al. Assessment of systemic matrix metalloproteinase and their regulator response in children with *Helicobacter pylori* gastritis // *Scandinavian J. of clinically and laboratory investigation*. — 2010. — Vol. 70. — P. 492–496.

97. Rosenstock S., Jorgensen T., Bonnevie O. et al. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // *Stomach*. — 2003. — Vol. 52. — P. 186–193.

98. Saarialho-Kere U.K., Vaalamo M., Puolakkainen P. et al. Enhanced expression of matrilysin, collagenase, and stromelysin-1 in gastrointestinal ulcers // *Am. J. Pathol*. — 1996. — Vol. 148. — P. 519–526.

99. Samloff I.M., Varis K., Ihamaki T. et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 204–209.

100. Samloff I.M., Stemmermann G.N., Heilbrun L.K. et al. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 570–576.

101. Shiroeda H., Tahara T., Shibata T. et al. Functional promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in peptic ulcer diseases // *International J. of molecular medicine*. — 2010. — Vol. 26. — P. 701–711.

102. Snaith A., El-Omar E.M. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2008. — Vol. 2, №4. — P. 577–585.

103. Sugimoto M., Takahisa F., Naohito S. et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 51–59.

104. Sun L.P., Gong Y.H., Dong N.N. et al. Correlation of pepsinogen C (PGC) gene insertion/deletion polymorphism to PGC protein expression in gastric mucosa and serum // *Chinese journal of cancer*. — 2009. — Vol. 28. — P. 487–492.

105. Sutherland G.R., Baker, E., Callen, D.F. et al. Interleukin 4 is at 5q31 and interleukin 6 is at 7p15 // *Hum. Genet*. — 1988. — Vol. 79. — P. 335–337.

106. Swarnakar S., Mishra A., Ganguly K. et al. Matrix metalloproteinase-9 activity and expression is reduced by melatonin during prevention of ethanol-induced gastric ulcer in mice // *Journal of Pineal Research*. — 2007. — Vol. 43. — P. 56–64.

107. Taggart R.T., Mohandas T.K., Bell G.I. Assignment of human preprogastrin (PGC) to chromosome 6 and regional localization of PGC (6pter-p21.1), prolactin PRL (6pter-p21.1) // *Cytogenet. Cell Genet* — 1987. — Vol. 46. — P. 701–702.

108. Taggart R.T., Azuma T., Wu S. et al. A highly informative polymorphism of the pepsinogen C gene detected by polymerase

chain reaction // In Structure and Function of the Aspartic Proteinases. — 1992. — P. 95–99.

109. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility // *PloS one*. — 2013. — Vol. 8. — P. 1–5.

110. Tanikawa C., Yuji U., Keitaro M. et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population // *Nature genetics*. — 2012. — Vol. 44. — P. 430–436.

111. Tarlow J.K., Blakemore A.I., Lennard A. et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat // *Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 91. — P. 403–404.

112. Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature*. — 1997. — Vol. 388. — P. 539–547.

113. Tomita M., Ando T., Minami M. et al. Potential Role for Matrix Metalloproteinase-3 in Gastric Ulcer Healing // *Digestion*. — 2009. — Vol. 79. — P. 23–29.

114. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R. et al. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori* vacA // *J. Clin. Microbiol* — 1998. — Vol. 36. — P. 2597–2603.

115. Vivatvakin B., Theamboonlers A., Semakachorn N. et al. Prevalence of CagA and VacA genotype of *Helicobacter pylori* in Thai children // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2004. — Vol. 11. — P. 1327–1331.

116. Waldum H.L., Hauso O., Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion — clinical perspectives // *Acta Physiol.* — 2013. — Vol. 210. — P. 239–256.

117. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273.

118. Webb A., Collins K., Auron P. et al. Genetics of acute phase response: a gene for interleukin-1 is on chromosome 2 // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 37. — P. 142.

119. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor promoter on

transcription activation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.

120. Xiao B., Liu Z., Li B. et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response // *Journal of Infectious Diseases* — 2009. — Vol. 200. — P. 916–925.

121. Yakoob J., Abbas Z., Jafri W. et al. Comparison of the virulence markers of *Helicobacter pylori* and their associated diseases in patients from Pakistan and Afghanistan // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 211–218.

122. Yamagata Z., Zhang Y., Shinozaki S. et al. Influence of pepsinogen gene polymorphisms on serum pepsinogen // *Annals of human genetics*. — 1997. — Vol. 61. — P. 93–97.

123. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 629–641.

124. Yamaoka Y., Kwon D.H., Graham D.Y. Proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori* // *Proc. Natl. Acad. Sci* — 2000. — Vol. 97. — P. 7533–7538.

125. Yin Y.-W., Hua A.-M., Sunb Q.-Q. et al. Association between interleukin-8 gene 251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: A meta-analysis // *Hum. Immunology*. — 2013. — Vol. 74. — P. 125–130.

126. Zambon C.-F., Navaglia F., Basso D. et al. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia // *J. Clin. Pathol.* — 2003. — Vol. 56. — P. 287–291.

127. Zhang B.-B., Liu X.-Z., Sun J. et al. Association between TNF α Gene Polymorphisms and the Risk of Duodenal Ulcer: A Meta-Analysis // *PloS one*. — 2013. — Vol. 8. — P. 1–7.

128. Zhang B.-B., Wang J. No association between IL-1b -31 C/T polymorphism and the risk of duodenal ulcer: A meta-analysis of 3793 subjects // *Human Immunology*. — 2012. — Vol. 73. — P. 1200–1206.

129. Zhang B.-B., Yin Y.-W., Sun Q.Q. No association between IL-1 β -511C/T polymorphism and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis of 4,667 subjects // *Gene*. — 2012. — Vol. 506. — P. 188–194.

130. [http:// www.mednet.ru](http://www.mednet.ru)

Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease

Shaymardanova E.Kh., Nurgalieva A.Kh., Nadyrshina D.D., Khusnutdinova E.Kh.

Bashkir State University, Ufa, Z. Validi, 32., fax +7 (347) 273-67-78; e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Peptic ulcer disease is a chronic, cyclically disease proceeding with diverse clinical picture and ulceration of the mucous membrane of the stomach and/or duodenum during periods of exacerbation. This is one of the most common pathology of the gastrointestinal tract, which affects about 10% of the total world population. The most probable cause of ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach or duodenum consider infection with the bacterium *Helicobacter pylori*, but ulcerogenicity it depends on a large number of endogenous and exogenous risk factors. Numerous studies conducted in different countries show that the propensity of peptic ulcer disease is genetically determined, there are plenty of candidate genes, which protein products are involved in the pathogenesis of this disease. The study of molecular-genetic bases of peptic ulcer is a necessary condition for the development of new approaches to the diagnosis and optimal treatment. The aim of this work is a review of the current state of knowledge of peptic ulcer disease and to summarize latest achievements in molecular genetics of the disease.

Key words: ulcer disease, candidate genes, gene polymorphism, association, *Helicobacter pylori*