

iodination of thyroid hormones and iodothyronamines - a structure-activity relationship study // *Org. Biomol. Chem.* 2016; 14:9490–9500. Doi: 10.1039/C6OB01375A

30. New insights for male infertility revealed by alterations in spermatogenic function and differential testicular expression of thyroid-related genes. Romano RM, Gomes SN, Cardoso NC. [et al.] // *Endocrine.* 2017; 55(2):607–17. Doi: 10.1007/s12020-016-0952-3

31. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis / Jannini EA, Crescenzi A, Rucci N. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9):3453–7. Doi: 10.1210/jcem.85.9.6803

32. Prevalence and risk factors of thyroid dysfunction in older adults in the community / Diab N, Daya NR, Juraschek SP. [et al.] // *Sci Rep.* 2019; 9:13156. Doi: 10.1038/s41598-019-49540-z

33. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of Nord-Trøndelag (HUNT) / Bjoro T, Holmen J, Krüger O. [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(5):639–47. Doi: 10.1530/eje.0.1430639

34. Relationship between thyroid profile with reproductive hormones and semen quality / Vaghela K., Ozab H., Mishrac V. [et al.] // *American Scientific Research Journal for Engineering,*

Technology, and Sciences (ASRJETS). 2016; 21(1):250–8

35. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action // *Endocrinology.* 2021; bqab059. Doi: 10.1210/endo/bqab059

36. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha // *J Mol Endocrinol.* 2009; 43(1):19–27. Doi: 10.1677/JME-09-0025

37. The association between subclinical hypothyroidism and erectile dysfunction / Chen D, Yan Y, Huang H. [et al.] // *Pak J Med Sci.* 2018; 34(3):621–5. Doi:10.12669/pjms.34.3.14330

38. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / Zähringer S, Tomova A, von Werder K. [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(4):282–9. Doi: 10.1055/s-2000-7756

39. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction / Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N. [et al.] // *Urol J.* 2012; 9(1):405–9.

40. The type 3 deiodinase is a critical determinant of appropriate thyroid hormone action in the developing testis / Martinez ME, Karaczyn A, Stohn JP. [et al.] // *Endocrinology.* 2016; 157(3):1276–88. Doi: 10.1210/en.2015-1910

41. Thyroid hormones, Sertoli cell proliferation and differentiation in progenies from carbamazepine-treated rat dams during pregnancy and lactation / Oliva SU, Andretta RR, Simas JN. [et al.] // *Andrologia.* 2021; 53(3):e13969. Doi: 10.1111/and.13969

42. Transient hypothyroidism: dual effect on adult-type Leydig cell and Sertoli cell development / Rijntjes E, Gomes MLM, Zupanič N. [et al.] // *Front Physiol.* 2017; 23(8):323. Doi: 10.3389/fphys.2017.00323

43. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis / Wajner SM, dos Santos Wagner M, Melo RC. [et al.] // *J Endocrinol.* 2007; 194(1):47–54. Doi: 10.1677/JOE-07-0106

44. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function // *J Endocrinol.* 2008; 199(3):351–65. Doi: 10.1677/JOE-08-0218

45. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53(8):976–82. Doi: 10.1590/s0004-27302009000800011

46. Winters SJ. SHBG and total testosterone levels in men with adult onset hypogonadism: what are we overlooking? // *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020; 6:17. Doi: 10.1186/s40842-020-00106-3

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.27

УДК 575.1:616.33

Ю.Р. Сагадатов, А.Г. Хасанов, И.Р. Гилязова,
А.Ф. Бадретдинов, Р.Р. Фаязов, И.Ф. Суфияров

ГЕНЫ-МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Представлен анализ литературы по исследованиям, посвященным изучению генов-кандидатов язвенной болезни. Все материалы данных публикаций можно объединить в две большие группы: исследования, посвященные изучению генов-индукторов язвенной болезни, и исследования, посвященные генам-протекторам.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гены-маркеры язвенной болезни.

The review presents the analysis of the literature on genetic studies devoted to candidate genes for peptic ulcer disease. All the materials of these publications can be combined into two large groups: studies devoted to investigation of peptic ulcer inducer genes and studies devoted to protective genes. The main groups of ulcer inducer genes (ABO, HLA, PSCA, IL-1B, IL1RN, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, TGF-β1, B1,2,3, CYP2C19, MMP-2, MMP-3, MMP-9, Toll, TLR4, TLR9, MIF, MPO) and protectors (IL-1, IL-1RN, TNF, LTA, IL-1b, MMP-3) were identified, but most of the results obtained to date are inconsistent, poorly reproduced in ethnically diverse populations, which makes it relevant to study this problem among different groups living in the Russian Federation.

Keywords: peptic ulcer in women, peptic ulcer of the stomach and duodenum, genes, genes-markers of peptic ulcer disease, literature review.

Распространенность язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцати-

перстной кишки (ДПК), по данным мировой статистики, составляет 5-15% населения земного шара [25]. К тому же язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4-13 раз чаще, чем язвы желудка. В настоящее время наблюдается рост числа язвенной болезни среди женщин. Соотношение мужчин и женщин по заболеваемости ЯБ ДПК составляет 1,9 :1 в США, 2,2:1 в Европе и 3,6:1 в Китае. Однако осложненные формы язвенной болезни у женщин наблюдаются в 2-4 раза реже, чем у мужчин. Обращает на себя внимание тот факт, что пик заболеваемости ЯБ у мужчин приходится на 20 лет с постепенным снижением к 40 годам [8]. У женщин же

показатель заболеваемости, наоборот, повышается с увеличением возраста патологии [2].

Общеизвестно, что язвенный дефект слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникает за счет преобладания факторов агрессии над факторами защиты. Однако позже, в ходе многолетних исследований, ученые обнаружили неизвестную в то время бактерию, которая получила название *Helicobacter pylori* [2]. Микроорганизм впервые был выделен в 1982 г. Б. Маршаллом и Р. Уорреном. На своем примере они показали, что данная бактерия играет основную роль в формировании язвы слизистой оболочки желудка. Тем не менее, не-

Башкирский ГМУ, г. Уфа: **САГАДАТОВА Юлия Рязоновна** – аспирант, orcid.org/0000-0002-2922-7087, **ХАСАНОВ Анвар Гиниятович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0001-5870-8894, **БАДРЕТДИНОВ Азамат Фуатович** – к.м.н., доцент, orcid.org/0000-0003-2738-393X, **ФАЯЗОВ Радик Радифович** – д.м.н., проф., orcid.org/0000-0003-1890-2865, **СУФИЯРОВ Ильдар Фанусович** – д.м.н., проф., декан педиатрич. факультета, orcid.org/0000-0001-8688-8458, **ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна** – к.б.н., доцент, с.н.с. Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, orcid.org/0000-0001-9499-56322

смотря на то, что причина язвы была «установлена» и экспериментально доказана, вопрос о различиях в частоте возникновения язвы у той или иной категории людей оставался все еще открытым. Кроме инфекционной теории в качестве первопричины язвообразования рассматривались воспалительная, гастритическая, пептическая, сосудистая, спастическая, механическая, нейротрофическая, кортико-висцеральная теории. Однако ни одна из этих теорий не могла объяснить истинную природу язвы. Вопрос Крювелье (1835) «почему же язва возникает в одном месте, тогда как остальная часть слизистой остается интактной», и по сей день остается актуальным.

Возможность определения предрасположенности ко многим многофакторным заболеваниям стала реальностью благодаря развитию молекулярной генетики. Результаты лечения данных заболеваний могут определяться специфичным набором полиморфных вариантов генов. Изучение генетической основы данных заболеваний позволяет не только прогнозировать течение заболеваний, но и предотвратить возникновение осложнений. Некоторые генетические маркеры, такие как группа крови O (ген *ABO*, rs505922) [22], несекреторный статус, гиперпепсиногенемия (I/D) [19] и антигены HLA, полиморфные локусы гена *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты, rs2294008) [19], были описаны как ассоциированные с язвенной болезнью, хотя до сих пор результаты были противоречивыми.

В связи с ростом заболеваемости язвенной болезнью и частым развитием осложнений изучение генов, участвующих в формировании язвенной болезни, является крайне важной задачей, решение которой позволит сформулировать более точные представления о патогенезе заболевания.

Целью данной работы является обобщение литературных данных о результатах генетических исследований по язвенной болезни и последующая их систематизация.

Обсуждение. За последнее десятилетие проведено около 50 научных исследований различных генов, вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта, в том числе язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ как зарубежных, так и отечественных материалов по данной теме показал, что большая часть публикаций содержит сведения об изучении полиморфизма генов преимущественно с

точки зрения онкологической предрасположенности. Все материалы данных публикаций можно объединить в две большие группы: исследования, посвященные изучению генов-индукторов язвенной болезни, и исследования, посвященные генам-протекторам.

Гены-индукторы язвообразования. В настоящее время известно несколько десятков генов-кандидатов язвенной болезни: *ABO*, *HLA*, *PSCA*, *IL-1B*, *IL1RN*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFA*, *TGF-b1*, *MMP*, *Toll*, *TLR4*, *TLR9*, *MPO*.

Известно, что способность иммунитета адекватно отвечать на имеющиеся патологические факторы напрямую зависит от генетической структуры макроорганизма. Огромную роль в поддержании равновесия в организме играют цитокины - группа полипептидных медиаторов. К ним относятся интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группа фактора некроза опухолей и др. [21]. С помощью клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиоцитов цитокины регулируют адекватную реакцию местных защитных факторов организма на воздействие чужеродных агентов. Выявлено, что нарушение синтеза цитокинов посредством повреждения клеток приводит к развитию хронических гастродуоденальных заболеваний. В частности, высокий уровень цитокинов ведет к активации матричных металлопротеаз, коллагеназ, что ведет к усиленной деструкции углеводно-белковых компонентов соединительной ткани. Гены цитокинов обладают высокой степенью полиморфизма. Цитокины обладают способностью к активации и подавлению самих себя, других цитокинов и их рецепторов, участвуя в формировании цитокиновой сети. Гены, кодирующие провоспалительные (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-a*) и противовоспалительные цитокины (*IL-10*), непосредственно влияют на величину цитокинового ответа.

Интерлейкин - 1B (*IL-1B*). Как было упомянуто выше, цитокины активно участвуют в защите организма от воздействия чужеродных агентов. Таким агентом при язвенной болезни чаще всего является *Helicobacter pylori* (HP). В ответ на инфицирование HP организм реагирует в виде резкого выброса провоспалительных цитокинов. Но если макроорганизм имеет один из полиморфных вариантов гена *IL-1B* (гомо- или гетерозиготный по высокопродуцирующему аллелю), выброс цитокинов происходит в 2-4 раза сильнее, чем у обычных людей. *IL-1B* также

является одним из мощных ингибиторов секреции соляной кислоты – в 100 и более раз сильнее, чем ингибиторы протонной помпы, и в 6000 раз – чем антагонисты рецепторов H2. Большое количество цитокинов в организме потенцируют еще большее ингибирование кислотопродукции слизистой желудка и расширение колонизации *H. pylori* с дальнейшим развитием воспалительных изменений. Низкая кислотная продукция в перспективе формирует атрофию слизистой оболочки желудка. Несколько исследований показали, что лица с сочетанием *IL-1B-511*Т* и *IL-1B-31*С* или *IL-1RN *2/*2* (2 повтора длиной 86 пар нуклеотидов), которые относятся к категории высокопродуцирующих аллелей, более подвержены развитию желудочной атрофии, гастродуоденальной язвы и рака желудка, чем лица с *IL-1B-511*С*, *IL-1B-31*Т* или *IL-1RN*2* аллелями [27, 30]. Однако, по результатам исследования детей китайскими учеными, связи между полиморфизмами *IL-1* и инфекцией *H. pylori* или уровнем экспрессии слизистой оболочки желудка *IL-1* не было обнаружено. *IL-1B-511ТТ/31СС* встречался в основном у людей (60,7%), имеющих умеренно выраженный гастрит или тяжелый гастрит (язва желудка) [27].

Работы, посвященные изучению полиморфных вариантов генов *IL1β* (интерлейкин 1-бета) (3953C>T, rs1143634), *IL1RN* (рецепторный антагонист интерлейкина 1) (VNTR, rs71941886), *IL8*(-251T>A, rs4073), *IL10*(-627C>A, rs1800872) и *TNFA* (-308G>A, rs1800629) у больных ЯБЖ и ДПК, были проведены в Республике Башкортостан. Выявлена связь повышенного риска развития ЯБ только в отношении аллеля С (OR=2,87, p=0,006) и генотипа СС (OR=4,49, p=0,002) полиморфного варианта rs1143634 (+3953C>T) гена *IL1B* у башкир [1].

Интерлейкин -6 (*IL-6*). Интерлейкин-6 - разнонаправленный цитокин, играющий важную роль в защите хозяина как посредник между врожденной и приобретенной иммунными системами, стимулирующий продукцию ИФН-γ, дифференцировку и поддержание цитотоксических Т-клеток, а также способствующий секреции иммуноглобулина в активированных В-клетках [7]. Уровни *IL-6* в слизистой желудка повышаются при ассоциированном гастрите и снижаются после устранения инфекции [27]. Были идентифицированы три полиморфизма генов *IL-6*, которые расположены на хромосоме 7p21, *IL-6-174*, *-572* - [7]. Выявлено, что *IL-6-*

174 G и IL-6-572GG продуцируют более высокие уровни IL-6, чем носители генотипа C/C [28]. Однако связь между этим полиморфизмом и ЯБ остается неясной. В исследовании сообщается, что частота генотипа IL-6-572 G/G ($P = 0,027$) и аллеля IL-6-572 G была ниже у *H. pylori*-позитивных пациентов ($P = 0,003$) [27]. Кроме того, риск язвы желудка был значительно выше у носителей генотипа G/G ($OR = 58,86$) и аллеля G ($OR = 33,10$).

Интерлейкин-8 (IL-8). Интерлейкин-8 является провоспалительным цитокином, играющим значительную роль в патогенезе приобретенных заболеваний. Высокая продукция интерлейкина-8 была выявлена в эпителиальных клетках желудка во время инфекции, вызванной *sag*-PAI-положительным штаммом *H. pylori*. Он играет ключевую роль в инициации, модуляции и поддержании воспалительных реакций желудочно-кишечного тракта. Повышенный уровень IL-8 может усилить воспалительную реакцию на *H. pylori* путем активации нейтрофилов и моноцитов, что приводит к формированию гастрита [28]. Известно, что существуют полиморфные варианты в гене IL-8, ассоциированные с повышенной продукцией белка IL-8: - A/T, - T/G и - C/T. Мутация замены тимина на аденин может влиять на транскрипцию и секрецию IL-8 [18].

В нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов гена IL-8 с язвенной болезнью. Так, показано, что *H. pylori*-позитивные пациенты с генотипом A/A гена IL-8 имеют повышенный риск развития ЯБ ($OR = 2,08$) [17]. Аналогичные результаты были получены в исследовании коллег из Европы и Кореи [24]. У японского населения генотип IL-8-251 A/A ассоциирован с более высоким риском развития ЯБЖ ($OR = 2,07$), чем генотип T/T. Тяжелая атрофия желудка также значительно чаще встречается в группах пациентов-носителей генотипов A/A или A/T, чем в группе пациентов-носителей генотипа T/T [18].

Интерлейкин-10 (IL-10). Интерлейкин-10 - противовоспалительный цитокин, подавляет синтез IL-1B, TNF- α , интерферона- γ и других провоспалительных цитокинов. Эффекты IL-10 на другие типы клеток включают ингибирование продукции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/макрофагами. Относительный дефицит IL-10 может привести к Th-1-обусловленной гипервоспалительной реакции на *H. pylori* с

прогрессирующим повреждением слизистой оболочки желудка. *H. pylori* может приводить к усилению IL-10 и подавлению иммунного ответа, что способствует выживанию бактерий [27]. Анализируя ген IL-10, Волевач Л.В и Габбасова Л.В. выяснили, что генотип rs1800872*AA и аллель rs1800872*A гена IL10 (-627C>A; rs1800872), $p=0,017$, $OR=0,091$ ($CI_{95\%}$ (0,011-0,751) и $p=0,025$, $OR=0,544$ ($CI_{95\%}$ (0,329-0,902)) сопровождаются высоким риском развития язвы двенадцатиперстной кишки у татар [4]. Дуоденальная язва с отягощенным наследственным анамнезом характеризуется более выраженной клинической картиной (болевой синдром) ($84,72 \pm 4,24\%$), прогрессирующим течением с частыми ежегодными обострениями (более 2-3 раз в год у $72,22 \pm 5,28\%$), высоким риском развития осложнений (13,89).

TNF- α . Фактор некроза опухоли (TNF) - ген, который кодирует мультифункциональный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами. Инфекция *H. pylori* индуцирует TNF и вызывает апоптоз эпителиальных клеток желудка. Существующие исследования показали, что среди пяти биаллельных полиморфизмов в промоторной области TNF-A полиморфизмы TNF-A-238 G/A и -308 G/A связаны с высоким риском развития язвенной болезни [9]. Установлено, что как -1031C, так и -863A являются независимыми факторами риска развития ЯБ желудка и ДПК без кишечной метаплазии у людей, инфицированных *H. pylori* [18]. A. Essadik с соавт. (2015) исследовали 21 больного с ЯБ и 74 чел. из контрольной группы. В результате было установлено повышение риска развития ЯБ у марокканцев с генотипами AG и AA полиморфного варианта гена TNF α -193G/A ($OR=2,82$, $p=0,03$) [28].

TGF-beta1. Фактор роста-бета1 (TGF-beta1) - важный цитокин, который играет роль в пролиферации клеток, дифференциации, восстановлении травм тканей и заживления язв. В исследовании российских ученых [6] в 2006 г. выявлено, что комбинация 10L/L25R/R-509C/C более распространена в группе больных ЯБ желудка, а комбинация 10P/P25R/P-509C/T - у больных с дуоденальной патологией.

Матричные металлопротеиназы. Матричные металлопротеиназы - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных расщеплять компоненты внеклеточного матрикса. Они участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и диффе-

ренциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Известно, что наличие инфекции *H. pylori* повышает активность металлопротеиназ, которые участвуют в процессах разрушения тканей.

Изучение полиморфного варианта -468G/A гена MPO (миелопероксидаза) среди населения о-ва Тайвань, включавшее 115 больных ЯБ ДПК и 182 здоровых человека, установило ассоциацию аллеля A гена MPO с развитием заболевания ($OR=2,3$, $p=0,008$).

Гены Toll-подобных рецепторов. Наиболее активно исследуемыми полиморфными вариантами гена Toll-подобных рецепторов являются TLR4+896A/G (rs4986790) и +1196C/T (rs4986791).

Так, ученые из Ирана исследовали однонуклеотидные замены гена Toll-подобных рецепторов 4-го типа TLR4+896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), +1196C/T (rs4986791) (Thr399Ile) и +3725G/C (rs11536889). Выявлено, что ЯБ развивается у носителей генотипов CT+TT (rs4986791).

Согласно данным других авторов, риск развития ЯБ ДПК связан с полиморфизмом другого гена сигнальных пептидов: TLR9+2848G>A (rs352140). Аллель A rs352140 ассоциирован с повышенным риском развития ЯБ ДПК ($OR=2,13$, $p=0,04$) [11].

Гены пищеварительных ферментов. О роли гиперпепсиногенемии в развитии язвенной болезни известно давно. Однако лишь во 2-й половине 20 в. американским гастроэнтерологом M. Samloff установлено, что концентрация проферментов пепсина в сыворотке крови связана с уровнем кислотопродукции желудка [24].

Гены - протекторы развития ЯБ. Анализируя литературу, мы обнаружили, что изучению «защитных» генов посвящено меньше работ. Возможно, данное обстоятельство связано со сложностями в подборе материала для исследования. В качестве генов-протекторов язвенной болезни можно выделить: IL-1, IL-1RN, MMP-3.

Объяснение этого открытия может заключаться в том, что носительство аллеля 2 каждого из этих полиморфизмов было связано с высокой продукцией IL-1b, который благодаря своему ингибирующему действию кислоты на желудок может снизить риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Однако это может увеличить риск развития рака желудка. В исследовании иранских ученых [14] говорится о генах IL-1B и IL-1RN в каче-

стве независимых защитных факторов при ЯБ и ДПК. В исследовании Шаймардановой Э. (2014) показано, что аллель Т (rs1143634) гена *IL-1B* играет протективную роль язвенной болезни (OR=0,35, p=0,006) [цит. по 6].

Также в роли защитных генов рассматриваются гены матричных металлопротеиназ, в частности стромелизин-1 (*MMP-3*). У больных с ЯБЖ регистрируются повышенные уровни *MMP-3*. Считается, что данная эндопептидаза играет защитную роль [2, 16]. В другом исследовании говорится, что мелатонин подавляет синтез *MMP*, приводя к заживлению язвы [16].

Заключение. Обобщая все данные, можно сказать, что генетическая основа язвенной болезни изучена недостаточно. Выделены основные группы генов индукторов (*ABO*, *HLA*, *PSCA*, *IL-1B*, *IL1RN*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFA*, *TGF- β 1*, *MMP*, *Toll*, *TLR4*, *TLR9*, *MPO*) и протекторов (*IL-1*, *IL-1RN*, *MMP-3*) язвенной болезни. Большая часть полученных на сегодняшний день результатов является противоречивой, плохо воспроизводится в этнически различных популяциях, что делает актуальным изучение данной проблемы среди различных групп, проживающих в РФ.

Литература

1. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан / А.Х. Нургалеева, Э.Х. Шаймарданова, И.М. Хидиятова. [и др.] // Генетика. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1455.
2. Associations of polymorphic variants of cytokine genes with the risk of developing peptic ulcer disease in the Republic of Bashkortostan / A.H. Nurgalieva, E.H. Shaimardanova, I.M. Hidiyatova. [et al.] // Genetics. – 2014. – V. 50. – No 12. – p. 1455.
3. Валова Я.В. Факторы риска развития язвенной болезни. Актуальные вопросы экологии человека / Я.В. Валова // Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х томах. – 2015 – С. 41-46.
4. Valova Y.V. Risk factors in the development of ulcer disease. Topical issues of human ecology / Y.V. Valova // Collection of scientific articles of participants of the All-Russian Scientific and practical conference with international participation: in 3 volumes. – 2015 – P. 41-46.
5. Садыкова К.Ж., / Генетические предикторы осложненного течения язвенной болезни / К.Ж. Садыкова, Б.Ж. Рахимбеков // Интернаука. – 2020 – Т. 19 - № 1(148). – С. 65-66.
6. Sadykova K.G., / Genetic predictors of the complicated course of peptic ulcer disease / K.G. Sadykova, B.G. Rakhimbekov // Internayka. – 2020. – V.19. – No 1(148). – P. 65-66
7. Характеристика наследственной предрасположенности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина. [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.
8. Characteristics of hereditary predisposition in duodenal ulcer / L.V. Volevach, L.V. Gabbasova, O.A. Kuramshina. [et al.]. // Modern problems of science and education. – 2017. – No 5
9. Язвенная болезнь у женщин. / Ю.Р. Сагдатова, А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №8. – С. 160-166. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-160-166
10. Pulcer disease in women. / Yu.R. Sagadatova, A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov [et al.] // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2021. – №8. – P. 160-166. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-160-166
11. Яриев А.А. / Полиморфизм RS1800471 гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническому гастриту / А.А. Яриев, Х.Я. Каримов, А.Т. Бабаев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3. – №. 3. – С. 289-297.
12. Yariyev A.A. / Polymorphism RS1800471 of the *TGFB1* gene in the formation of predisposition to duodenal ulcer and chronic gastritis / A.A. Yariyev, H.Ya., Karimov, A.T. Babaev // Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery. – 2018. – V. 3. – No 3. – P. 289-297.
13. A primer on cytokines / P. Chauhan, A. Nair, A. Patidar [et al.] // Cytokine. 2021;145:155458. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155458
14. American College of Gastroenterology and Canadian Association of Gastroenterology guidelines on the management of dyspepsia // P. Moayyedi, B.E. Lacy, C.N. Andrews [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. – V.112. – P.988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154
15. An updated association between *TNF- α* 238G/A polymorphism and gastric cancer susceptibility in East Asians/ H. Zhao, L. Liu, B. Liu, [et al.] // Bioscience reports. – 2018. – V.38. – No 3. – BSR20181231 DOI: 10.1042/BSR20181231
16. Association between *IL-1B* gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis/ Ren H.Y., Wen L.S., Geng Y.H. [et al.] // Microbial pathogenesis. – 2019. – V. 137. – P. 103769. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103769
17. Association of a single nucleotide polymorphism in the *TLR2* gene (rs3804099), but not in the *TLR4* gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer/ E. Mirkamandar, M. Nemati, M. Hayatbakhsh [et al.] // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2018. – V. 29. – No 3. – P. 283–291. DOI: 10.5152/tjg.2018.17484
18. Association of *Helicobacter pylori* infection with *Toll-like receptor-4* Tr 399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran / M. Tourani, M. Habibzadeh, J. Shokri- Shirvani [et al.] // Journal of Pathology, Microbiology and Immunology. – 2017. – V.126. – No 1. – P.76–84. DOI: 10.1111/apm.12779
19. Association of heterogeneity of *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island with peptic ulcer diseases and gastric cancer / Khatoun, J., Prasad, K. N., Prakash Rai [et al.] // British journal of biomedical science. – 2017. – V. 74. – No 3. – P. 121-126.
20. Association of *IL-1B*+3954 and *IL-1RN* Polymorphisms in Chronic Gastritis and Peptic Ulcer / R. N Motamedi, M. Rezaeishahmirzadi, S. Shakeri [et al.] // Iran J Public Health. – 2018. – V.47. – No 9. – P. 1364-1370.
21. Association of the *IL-1RN* variable number of tandem repeat polymorphism and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis/ J. Zhang, X. Sun, J. Wang, [et al.] // PloS one. 2017. – V.12. – No 4. – e0175052. DOI: 10.1371/journal.pone.0175052
22. Correlation between expression of *MMP-9* and *MMP-3* in *Helicobacter pylori* infected patients with different gastroduodenal diseases/ N. Bagheri, M. Sadeghiani, G. Rahimian [et al.]. // Arab journal of gastroenterology. – 2018. – T. 19. – No 4. – С. 148-154. DOI: 10.1016/j.ajg.2018.11.001
23. Frank S. A. Immunology and evolution of infectious disease / S.A. Frank // Princeton University Press. – 2020. DOI: 10.1515/9780691220161
24. Gonzalez-Hormazabal P. *IL-8*-251T> A (rs4073) polymorphism is associated with prognosis in gastric cancer patients/ P. Gonzalez-Hormazabal, S. Romero, M. Musleh [et al.] // Anticancer research. – 2018. - V. 38. – No 10. – P. 5703-5708. DOI: DOI: 10.21873/anticancer.12907
25. Impact of *PSCA* polymorphism on the risk of duodenal ulcer / Y. Usui, K. Matsuo, I. Ozeet [et al.] // Journal of epidemiology. – 2019 DOI: 10.2188/jea.JE20190184 (65)
26. Interleukin-1 β and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in pediatric patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis / S.H. Barakat, M.A. Meheissen, S.M. El-Gendi [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2021. – V.67. – P. 3. DOI: 10.1093/tropej/fmab061
27. Kany S. Cytokines in inflammatory disease/ S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja // International journal of molecular sciences. – 2019. – V.20. – No 23. – P. 6008. DOI:10.3390/ijms20236008
28. Lanar S. Peptic ulcer disease / A. Lanar, F. K.L. Chan // The Lancet. – 2017. – V.390. – No 10094. – P. 613-624. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
29. Low pepsinogen I/II ratio and high gastrin-17 levels typify chronic atrophic autoimmune gastritis patients with gastric neuroendocrine tumors/ R. Magris, V. De Re, S. Maiero, [et al.] // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2020. – V.11. – No 9. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000238
30. Management of *Helicobacter pylori* infection– the Maastricht V / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Florence Consensus Report. – 2017. – V.66. – №1. – P. 6–30.
31. Miftahussurur, M. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease./ M. Miftahussurur, Y. Yamaoka // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – V. 9. – No 12. – P. 1535-47. doi: 10.1586/17474124.2015.1095089.
32. Mynyaylo, O. Functionally significant polymorphisms of the *MMP-9* gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia / O. Mynyaylo, I. Ponomarenko, E. Reshetnikov // Scientific reports. – 2021. – V. 11. – No 1. – P. 1-8.
33. Polymorphisms of the *IL-6*, *IL-8* and *IL-10* genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*/ I.B. Ramis, J.S. Vianna, C.V. Gonçalves [et al.] // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2017. – V.50. – No 2. – P. 153-159. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.03.002
34. Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha in Moroccan Patients with Gastric Pathology: New Single- Nucleotide Polymorphisms in *TNF- α* (–193) (G/A)/ A. Essadik, H. Jouhadi, T. Rhouda // Mediators of Inflammation. – 2015. – 143941. DOI: 10.1155/2015/143941.
35. The *IL-1B* genetic polymorphism is associated with aspirin-induced Peptic Ulcers in a Korean Ethnic Group. / J. H. Cho, J. S.Choi, S. W. Chun // Gut and Liver. – 2016. – V. 10. - №3. – P. 362.
36. Zeyaulah, M. Association of *Helicobacter pylori* Infection and Host Cytokine Gene Polymorphism with Gastric Cancer/M. Zeyaulah, A. M., AlShahrani, I. Ahmad // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. - DOI: 10.1155/2021/8810620