

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 1080. (Серия "Национальные руководства").
2. Midwifery: National guidelines / Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhov, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 1080. (Series "National Guidelines").
3. Глуховец Б.И., Иванова А.Л. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последа в родильном стационаре // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012; № 4(40): 224-227.
4. Glukhovets B.I., Ivanova L.A. Clinical significance and methodological fundamentals of the macroscopic afterbirth's examination in maternity house // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2012; No. 4(40): 224-227.
5. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты. Проект клинических рекомендаций 2017 г.
6. Rules for conducting pathological and anatomical studies of the placenta. Draft clinical guidelines, 2017.
7. Приказ от 29 апреля 1994 г. № 82 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации.
- Order No. 82 dated April 29, 1994, "On the Procedure for Performing Pathological Autopsies" by the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation.
8. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):1007-1022. doi: 10.1097/AOG.0000000000004377. PMID: 33957655; PMCID: PMC8905581.
9. Cersonsky TEK, Cersonsky RK, Saade GR, Silver RM, Reddy UM, Goldenberg RL, Dudley DJ, Pinar H. Placental lesions associated with stillbirth by gestational age, according to feature importance: Results from the stillbirth collaborative research network. *Placenta*. 2023 Jun;137:59-64. doi: 10.1016/j.placenta.2023.04.005. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37080046; PMCID: PMC10192128.
10. Hodyl NA, Abousta N, Bianco-Miotto T, Roberts CT, Clifton VL, Stark MJ. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta*. 2017 Sep;57:79-86. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.009. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28864022.
11. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasisit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S29-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501; PMCID: PMC4774647.
12. Narice BF, Byrne V, Labib M, Cohen MC, Anumba DO. Placental lesions in stillbirth following the Amsterdam consensus: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2024 Dec;158:23-37. doi: 10.1016/j.placenta.2024.09.015. Epub 2024 Sep 26. PMID: 39357117.
13. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 2020 Jul;96:10-18. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32421528.
14. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019 Nov 27;146(22):dev163428. doi: 10.1242/dev.163428. PMID: 31776138.
15. Waller JA, Saade G. Stillbirth and the placenta. *Semin Perinatol*. 2024 Feb;48(1):151871. doi: 10.1016/j.semperi.2023.151871. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38199875.

П.А. Чижков, Е.А. Калаева, В.Н. Калаев

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МУЖЧИН С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ЭЗОФАГИТОМ

В статье представлено исследование, проведенное с целью изучения изменения состава микробиома ротовой полости пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с эзофагитом, а также поиска возможных микробиологических предикторов развития осложнений. Участие приняли 106 больных с ранее верифицированным диагнозом. Основным методом исследования состава микробиома полости рта являлось количественное ПЦР в реальном времени. Выявлено достоверное снижение всех филумов исследуемых бактерий у пациентов с ГЭРБ по сравнению с группой контроля. Исследуемые нами филумы бактерий могут использоваться как предиктор развития ГЭРБ только у здоровых лиц с целью определения вероятности возникновения воспаления на здоровых слизистых оболочках, что требует дальнейшего поиска и изучения новых биомаркеров. Цель исследования: определить состав микробиома ротовой полости больных ГЭРБ различной степени тяжести и выявить возможные микробиологические предикторы развития осложнений ГЭРБ. Было обследовано 106 мужчин в возрасте $35,5 \pm 3,4$ лет, 27 – соматически здоровых и 79 – с диагнозом ГЭРБ с эзофагитом (в соответствии с Лос-Анджеlesской классификацией: с ГЭРБ-А – 26 чел, ГЭРБ-В – 25 чел, ГЭРБ-С – 28 чел), находящихся на момент обследования в ремиссии. Проведено сравнение состояния микробиома ротовой полости у здоровых мужчин с ГЭРБ. У пациентов с ГЭРБ-А и с ГЭРБ-В достоверные различия имеются только в отношении бактерий *Bacteroidetes* – отмечено снижение их уровня, *Firmicutes* – зафиксировано увеличение их содержания в ротовой полости в зависимости от тяжести ГЭРБ, а также филума *Tenericutes* – выявлено увеличение количества бактерий на тяжелых стадиях заболевания ГЭРБ. Стоит отметить, что у пациентов ГЭРБ-С зафиксировано достоверное снижение всех филумов исследуемых бактерий. Эти бактерии могут использоваться как предиктор развития ГЭРБ только у здоровых лиц, с целью определения вероятности возникновения ГЭРБ с эзофагитом.

ФБГОУ ВО «Воронежский государственный университет» (394018, г. Воронеж, ул. Университетская пл., 1): **ЧИЖКОВ Павел Андреевич** – аспирант по специальности 1.5.7 – Генетика, ORCID: 0000-0002-5626-0579, qooler@yandex.ru; **КАЛАЕВА Елена Анатольевна** – к.б.н., доцент кафедры биофизики и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-3668-0816, kalaeva@gmail.com; **КАЛАЕВ Владислав Николаевич** – д.б.н., проф., зав. кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, ORCID: 0000-0002-4247-4509, dr_huixs@mail.ru.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, микробиом, предиктор, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Tenericutes*

This article presents a study conducted to investigate changes in the oral microbiome composition in patients with GERD and esophagitis and to identify potential microbiological predictors of complications. In total 106 patients with a previously verified diagnosis participated. Quantitative real-time PCR was the primary method for assessing the oral microbiome composition. A significant decrease in all phyla of the studied bacteria was found in patients with GERD compared to the control group. The bacterial phyla studied can be used as a predictor of GERD development only in healthy individuals to determine the likelihood of inflammation in healthy mucous membranes, which requires further exploration and study of new biomarkers. The aim of the study: to determine the composition of the oral microbiome in patients with GERD of varying severity and to identify possible microbiological predictors of the development of GERD complications. A total of 106 men aged 35.5 ± 3.4 years were examined, 27 of whom were somatically healthy and 79 of whom were diagnosed with GERD with esophagitis (according to the Los Angeles classification: 26 people with GERD-A, 25 people with GERD-B, and 28 people with GERD-C), who were in remission at the time of the examination. A comparison was made of the state of the oral microbiome in healthy men and men with gastroesophageal reflux disease. In patients with GERD-A and GERD-B, reliable differences were found only in relation to *Bacteroidetes* bacteria - a decrease in their level was noted, *Firmicutes* - an increase in their content in the oral cavity was recorded depending on the severity of GERD, as well as the phylum *Tenericutes* - an increase in the number of bacteria was revealed at severe stages of GERD. It is worth noting that in patients GERD-C recorded a reliable decrease in all phyla of the studied bacteria. The bacterial phyla we studied can be used as a predictor of the development of gastroesophageal reflux disease only in healthy individuals, in order to determine the likelihood of GERD with esophagitis.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, microbiome, predictor, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Tenericutes*

Для цитирования: Чижков П.А., Калаева Е.А., Калаев В.Н. Особенности состава микробиома полости рта у мужчин с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с эзофагитом. Якутский медицинский журнал, 2025; 92(4): 30-34. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.06>

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса [2]. По статистике, как в России, так и в мире, среди гастроэнтерологических заболеваний ГЭРБ является одной из ведущих причин обращаемости в амбулаторную сеть за медицинской помощью как мужчин, так и женщин молодого, среднего и пожилого возрастов [5]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации распространенность данной патологии в популяции достигает 13,98% и продолжает неуклонно расти [2]. Согласно результатам многоцентрового исследования распространенности симптомов ГЭРБ в регионах РФ, этот показатель составляет 34,2%. Согласно данным зарубежных источников, распространенность ГЭРБ в различных странах мира составляет до 8% до 37% и также демонстрирует тенденцию к росту [6]. В связи с увеличением частоты встречаемости нозологии, наличия осложненных форм (рак пищевода, желудка), а также вне-кишечных проявлений заболевания, таких как стоматит, тонзиллит, боли за грудиной, кашель, повреждение зубов, поражение слизистой оболочки рта, бронхиальная астма, у пациентов всех возрастных категорий особую актуальность приобретает ранняя диагностика заболевания.

Известно, что в организме взрослого человека насчитывается 10^{12} – 10^{14} различных микроорганизмов. Взаимодействие микробиома и человека происходит абсолютно во всех структурах

ЖКТ. Специальными исследованиями подтверждено, что некоторые штаммы бактерий могут являться причиной хронического воспаления слизистой оболочки полости рта, верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки). У пациентов с ГЭРБ выявляется смешанная флора, включающая в себя микробиом полости рта (грамположительные бактерии) и желудка (грамотрицательные анаэробы), которая в результате заброса имеет тенденцию к росту в слизистой [1, 4]. Рядом авторов продемонстрирована роль микробиома в моторной функции пищевода, в т. ч. в развитии рефлюкса. Это связано с активацией Toll-подобных рецепторов взаимодействием с липополисахаридами клеточной стенки бактерий, что влечет за собой активацию ядерного фактора и продукцию воспалительных цитокинов [3, 7, 10].

Целью нашего исследования явилось определение состава микробиома ротовой полости больных ГЭРБ с эзофагитом различной степени тяжести и выявление возможных микробиологических предикторов развития осложнений ГЭРБ.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 106 мужчин (27 – соматически здоровые, 79 – больные ГЭРБ с эзофагитом). Все обследуемые были сопоставимы по возрасту (35.5 ± 3.4 лет) и антропометрическим характеристикам ($p > 0.05$), у всех отмечался отрицательный анамнез в отношении курения. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты с ГЭРБ с эзофагитом находились на диспансерном наблюдении в БУЗ Воронежской области

«Воронежская городская клиническая поликлиника №1». Диагноз основного заболевания верифицирован по результатам ЭФГДС и клиническим проявлениям (изжога отмечалась в 87% случаев ($n = 69$), боль за грудиной – в 51% ($n = 40$), внепищеводные проявления – в 51% ($n = 40$)). Пациенты с ГЭРБ с эзофагитом были разделены на 3 группы в соответствии Лос-Анджелесской классификацией [9]: ГЭРБ-А – один или несколько участков поражения слизистой оболочки в виде эрозии или изъязвления менее 5 мм, не выходящий за пределы складки слизистой ($n = 26$), ГЭРБ-В – один или несколько участков поражения слизистой более 5 мм, не выходящий за пределы складки слизистой оболочки ($n = 25$), ГЭРБ-С – поражение двух и более складок слизистой оболочки, в общем занимающее менее 75% окружности пищевода ($n = 28$). Принадлежность к группе ГЭРБ-Д (поражение более 75 % слизистой оболочки окружности пищевода) являлась критерием исключения. Здоровые обследуемые составили группу контроля ($n = 27$). Исследуемым биоматериалом являлась слюна, образцы которой собирали в стерильные пробирки объемом 5 мл спустя 2 ч после последнего употребления обследуемыми пищи и жидкости. На момент забора пациенты не принимали никаких лекарственных препаратов, находились в ремиссии основного заболевания. Образцы слюны замораживали при -17°C на срок до 4-х суток и транспортировали в лабораторию с соблюдением холодовой цепи [9]. Качество полученного продукта оценивали методом электрофореза в 2% агарозном геле. Выделение ДНК осуществляли комплектом реагентов ПРОБА-ГС

(ДНК-технология, Россия). После центрифугирования надосадочную жидкость, содержащую выделенную ДНК, переносили в реакционную смесь для ПЦР-амплификации. Концентрацию ДНК определяли с помощью спектрофотометра Hitachi F-7000 при длине волны 260 нм. О степени чистоты полученных препаратов судили по соотношению A260/A280. Количественную полимеразную цепную реакцию производили на приборе Bio-Rad CFX 96 (Bio-rad, США) с применением смеси, состоящей из 16 мкл воды, 5 мкл 5Х qPCRmix-HS SYBR (Евротек, Россия), 1 мкл прямого, 1 мкл обратного праймеров и 2 мкл ДНК-матрицы. Использовали праймеры, представленные в табл. 1. Сравнение типов бактерий оценивали по ДСТ между контрольной и опытной группой. Среднее значение СТ, полученное для каждой пары праймеров, было преобразовано в процент с использованием следующей формулы:

$$x = \frac{(Eff.Univ)^{CT_{univ}}}{(Eff.Spec)^{CT_{spec}}} \times 100\%$$

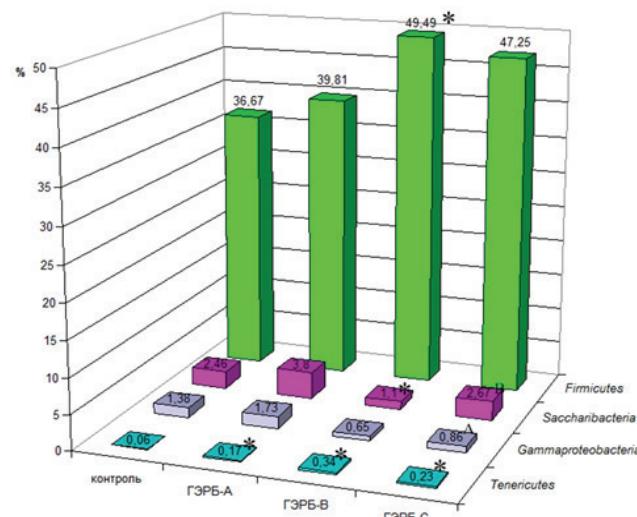
где *Eff.Univ* – расчетная эффективность универсальных праймеров (2 = 100% и 1 = 0%); *Eff.Spec* – эффективность таксоноспецифичных праймеров; *CT_{univ}* и *CT_{spec}* – значения СТ, зарегистрированные амплификатором; *x* – доля числа бактерий определенного типа (%).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ STADIA 8.0 («InCo» (Россия)) и MedCalc 20.104 («MedCalc Software» (Belgium)). Вычисляли среднее относительное содержание бактерий данного филума в микробиоме, ошибку среднего, стандартное отклонение, медиану, 95% доверительный интервал среднего. Сравнение долей, приходящихся на каждый филум у больных ГЭРБ и в контроле, проводили с использованием критерия с χ^2 . Различия между группами сравнения считали достоверным при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Был проведен анализ микробиома ротовой полости в норме и при ГЭРБ (рисунок, табл. 2). Показано, что преобладающими филумами бактерий в ротовой полости как здоровых, так и больных обследуемых были *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (они суммарно составляли около 90% микробиома). Во всех группах больных ГЭРБ наблюдалась тенденция к снижению относительного содержания бактерий филума *Bacteroidetes*

Таблица 1
Пары специфичных праймеров для анализа микробиома

Тип бактерий	Праймер	Последовательность праймера (5'-3')	Длина ампликона (п.н.)
<i>Bacteroidetes</i>	Bac960F	GTTTAATTCGATGATACGCGAG	122
	Bac1100R	TTAASCCGACACCTCACGG	122
<i>Firmicutes</i>	Firm934F	GGAGYATGTGGTTAACCGAAGCA	126
	Firm1060R	AGCTGACGACAACCATGCAC	126
<i>Actinobacteria</i>	Act664F	TGTAGCGGTGGAATGCGC	277
	Act941R	AATTAAAGCCACATGCTCCGCT	277
<i>Saccharibacteria</i>	Sac1031F	AAGAGAACTGTGCCCTCGG	187
	Sac1218R	GCGTAAGGGAAATACTGACC	187
<i>Deserribacteres</i>	Defer1115F	CTATTCCAGTTGCTAACGG	150
	Defer1265R	GAGHTGCTTCCCTCTGATTATG	150
<i>Verrucomicrobia</i>	Ver1165F	TCAKGTCACTATGCCCTTAT	97
	Ver1263R	CAGTTTYAGGATTCCCTCCGCC	97
<i>Tenericutes</i>	Ten662F	ATGTGTAGCGTAAAATGCGTAA	200
	Ten862R	CMTACTTGCCTACGTACTACT	200
<i>Betaproteo-bacteria</i>	Beta979F	AACCGGAAAAACCTTACCTACC	174
	Beta1130R	TGCCCTTTCGTTAGCAACTAGTG	174
<i>Epsilon-proteobacteria</i>	Epsilon940F	TAGGCTTGACATTGATAGAATC	189
	Epsilon1129R	CTTACGAAGGCAGTCTCCTTA	189
<i>Delta and Gammaproteobacteria</i>	Gamma877F	GCTAACGCATTAAGTRYCCCCG	189
	Gamma1066R	GCCATGCRGCACCTGTCT	189
<i>Universal</i>	926F	AAACTCAAAGAATTGACGG	136
	1062R	CTCACRRCACGAGCTGAC	136



Особенности состава микробиома кишечника в исследуемых группах

по сравнению с контролем, однако статистически достоверных различий между группами установить не удалось. *Bacteroidetes* способны адаптироваться к существованию при низких значениях pH. Кислота может быть причиной раздражения слизистой оболочки и разрушения защитного слоя эмали, что также способствует расселению бактерий [9, 10].

Доля *Firmicutes* у больных ГЭРБ-В

(49,49%) повышалась по сравнению со здоровыми обследуемыми (36,67%), у больных ГЭРБ-С выявлена тенденция к увеличению относительного содержания *Firmicutes*. Таким образом, у пациентов с ГЭРБ происходило перераспределение долей доминирующих филумов в пользу *Firmicutes*. Это может быть связано с изменением pH среды ротовой полости в сторону увеличения кислотности. Изменение численности

Таблица 2

Относительное содержание (%) некоторых филумов бактерий у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и в контроле

	Контроль	ГЭРБ-А	ГЭРБ-В	ГЭРБ-С
<i>Bacteroidetes</i>	50,58±5,39 s=25,84 Мe=48,46 ДИ=11,04	44,96±6,30 s=28,17 Мe=47,21 ДИ=13,03	42,76±4,43 s=21,23 Мe=40,10 ДИ=9,07	43,45±5,52 s=25,30 Мe=42,66 ДИ=11,38
<i>Firmicutes</i>	36,67±4,57 s=21,90 Мe=34,43 ДИ=9,36	39,81±6,10 s=27,26 Мe=37,30 ДИ=12,61	49,49±5,29* s=25,38 Мe=55,59 ДИ=10,84	47,25±5,25 s=24,05 Мe=51,94 ДИ=10,82
<i>Actinobacteria</i>	8,64±2,72 s=13,04 Мe=3,17 ДИ=5,57	9,25±4,18 s=18,68 Мe=1,28 ДИ=8,64	5,43±2,37 s=11,38 Мe=1,27 ДИ=4,86	5,50±1,88 s=8,60 Мe=2,14 ДИ=3,87
<i>Saccharibacteria</i>	2,46±1,34 s=6,45 Мe=0,81 ДИ=2,76	3,80±1,58 s=7,05 Мe=1,13 ДИ=3,26	1,10±0,27* s=1,31 Мe=0,72 ДИ=0,56	2,67±0,74 ^B s=3,33 Мe=1,14 ДИ=1,50
<i>Gammaproteo-bacteria</i>	1,38±0,86 s=4,13 Мe=0,36 ДИ=1,77	1,73±0,82 s=3,68 Мe=0,19 ДИ=1,70	0,65±0,30 s=1,43 Мe=0,18 ДИ=0,61	0,86±0,396 ^A s=1,77 Мe=0,28 ДИ=0,80
<i>Tenericutes</i>	0,06±0,02 s=0,09 Мe=0,02 ДИ=0,04	0,17±0,09* s=0,39 Мe=0,02 ДИ=0,18	0,34±0,32* s=1,54 Мe=0,003 ДИ=0,66	0,23±0,14* s=0,63 Мe=0,007 ДИ=0,28
<i>Betaproteo-bacteria</i>	0,23±0,16 s=0,80 Мe=0,04 ДИ=0,32	0,28±0,19 s=0,84 Мe=0,05 ДИ=0,39	0,24±0,16 s=0,78 Мe=0,03 ДИ=0,34	0,12±0,07 s=0,31 Мe=0,02 ДИ=0,14

Примечание. * – отличия от контрольной группы статистически достоверны ($p<0,05$);
 А – отличия от группы ГЭРБ-А статистически достоверны ($p<0,05$);
 В – отличия от группы ГЭРБ-В статистически достоверны ($p<0,05$).

Firmicutes связано с увеличением кислотности в ротовой полости, т. к. данные микроорганизмы предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. При повышении pH снижается активность antimикробных компонентов слюны, пероксидаз и лизоцима, что способствует снижению защиты от патогенных бактерий. Микроорганизмы в полости рта колонизируют различные участки (поверхность зубов, язык, слизистая оболочка щек, слюна). Слюна играет важнейшую роль в колонизации полости рта микроорганизмами. Она не только обеспечивает питательную среду для роста микроорганизмов, но и содержит множество компонентов, обладающих антибактериальными свойствами: antimикробные пептиды, секреторные иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин. Каталаза присутствует в слюне и способствует расщеплению перекиси водорода, выполняя роль antimикробного белка в сравнении с другими хорошо изученными antimикробными компонентами. Эти компоненты в значительной степени способствуют контролю над микробными сообществами в полости рта и

поддержанию гомеостаза, несмотря на наличие эзофагита, что говорит о развитии компенсаторного механизма при начальных стадиях развития заболевания. Образование защитной пленки может способствовать прикреплению различных микроорганизмов, менять pH слюны, что влечет за собой минимизацию колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [6-9].

В отношении субдоминантных филумов *Actinobacteria*, *Saccharibacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Tenericutes* и *Betaproteobacteria* были обнаружены изменения микробиома у пациентов с ГЭРБ. У больных ГЭРБ-В отмечалось снижение доли *Saccharibacteria* до 1,10% (2,46% – в контроле). Бактерии данного типа могут быть связаны с воспалением и здоровьем полости рта. Современные исследования показывают, что снижение уровня *Saccharibacteria* является следствием дисбиоза, вызванного ГЭРБ [8].

У всех пациентов с ГЭРБ относительное содержание *Tenericutes* заметно превосходило таковое у здоровых людей (табл. 2). Данный тип бактерий

составляет большую часть микроорганизмов полости рта. Они играют важную роль в развитии заболеваний пародонта – внепищеводном проявлении ГЭРБ. Это может быть ассоциировано с выделением множества факторов вирулентности, которые способствуют проникновению в ткани, их разрушению и нарушению иммунного ответа макроорганизма. Увеличение данного филума ассоциируется с агрессией желудочного содержимого, что определяет степень тяжести ГЭРБ [7, 10].

Для остальных филумов различий в их содержании в микробиомах здоровых лиц и пациентов с ГЭРБ не было выявлено.

Заключение. Стоит отметить, что при исследовании филумов микробиома полости рта у пациентов с ГЭРБ-С, зафиксировано достоверное снижение всех филумов исследуемых бактерий. Это связано с тотальными изменениями слизистого слоя пищевода и ротовой полости, что приводит к невозможности работы компенсаторных механизмов данных бактерий за счет постоянного воздействия кислотного содержимого вследствие заброса из полости желудка. Вследствие этого, исследуемые нами филумы бактерий могут использоваться как предиктор развития ГЭРБ только у здоровых лиц, с целью определения вероятности возникновения воспаления на здоровых слизистых, что требует дальнейшего поиска и изучения новых биомаркеров.

Микробиом полости рта напрямую связан с развитием заболеваний верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с рефлюксным поражением, что может стать перспективным направлением в дифференциации пациентов из группы риска перед эндоскопическим скринингом на амбулаторном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бекташева А.К. Клинико-диагностическая значимость микробиоты кариозных полостей зубов и окружающих тканей при санации полости рта (обзор литературы) // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2024; № 7: 78-82.

Bektasheva A.K. Clinical and diagnostic significance of the microbiota of carious cavities of teeth and surrounding tissues in the oral cavity sanitation (literature review) // Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan. 2024; No. 7: 78-82.

2. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний,

Научного сообщества по изучению микробиома человека) / Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; № 34 (5): 111-135.

Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Scientific Community for the Study of the Human Microbiome) / V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov, I.V. Mayev [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024; No. 34(5): 111-135.

3. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии болезней пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; № 26 (3): 11-16.

Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. The Role of the Microbiome in the Development of Esophageal Diseases // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; No. 26(3): 11-16.

4. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев / Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; Т. 28. № 4: 36 - 46.

Microbiota of the esophagus and stomach in patients with gastroesophageal reflux disease and healthy volunteers / Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V. [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; T. 28. No. 4: 36-46.

5. Особенности клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ у пациентов на амбулаторном приеме / Турчина М.С., Лупанов М.И., Букреева М.В. [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2020; Т. 43, № 2: 187-195.

Features of clinical and endoscopic manifestations of GERD in outpatients / Turchina M.S., Lupanov M.I., Bukreeva M.V., Annenkova Zh.E. // Actual Problems of Medicine. 2020; 43(2): 187-195.

6. Zhang D., Liu S., Li Z., Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. Annals of Medicine. 2022; 54(1): 1372-1384.

7. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. Journal of Immunology Research. 2015; 2015: 489821.

8. Janovičová L., Holániová D., Vlková B., et al. Pre-Analytical Factors Affecting Extracellular DNA in Saliva. Diagnostics. 2024;14(3):249.

9. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2):172-180.

10. Yang L., Lu X., Nossa C.W., et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137: 588-597.

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, С.К. Кононова, С.Д. Ефремова, С.И. Софонова, Х.А. Куртанов, А.Н. Романова

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОВ *PNPLA3* И *GCKR*, ИХ ВЛИЯНИЕ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3): **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., рук. лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7862-1876, solnishko_84@inbox.ru; **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0008-5414-4102, binbaher@mail.ru; **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0005-5977-5518, alexkrulovwork@gmail.com; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с., рук. отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-2143-0021, konsard@rambler.ru; **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-5225-5940, esd64@mail.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с., рук. научно-организационного и информационно-издательского отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., вед. эксперт группы научно-исследовательской биотехнологической лаборатории отдела научно-технологического развития, ГАУ РС(Я) «Технопарк «Якутия» (677009, г. Якутск, ул. Труда, 1), ORCID: 0000-0002-2841-0357, hariton_kurtanov@mail.ru.

В статье представлено исследование по изучению частот вариантов генов *PNPLA3* и *GCKR* в выборках якутов, эвенков и русских. Всего участвовало 728 чел., проживающих в Республике Саха (Якутия) (331 якутов, 147 эвенков и 250 русских). Однонуклеотидные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. В результате исследования установлены достоверные различия между исследованными выборками. По полиморфизму rs738409 гена *PNPLA3* якуты и эвенки аллель G составил 72-75% против 53% у русских. По полиморфизму rs2294918 протективный аллель A практически отсутствует у якутов (6,7%) и очень редок у эвенков (17%), популяция русских имеет значительно более высокую долю A (43%). По rs1260326 гена *GCKR*, рисковый аллель T оказался чаще у русских, чем у якутов и эвенков. По связанныму SNP rs780094 русские имеют более высокий процент, рискового аллеля A, около 48% против 40% у якутов и 44% у эвенков. Анализ неравновесия по сцеплению (LD) между парой полиморфизмов rs738409 и rs2294918 в гене *PNPLA3* показал крайне слабую связь этих SNP. Полиморфизмы rs780094 и rs1260326 *GCKR* продемонстрировали сильную сцепленность во всех трех исследованных выборках. У русских в выборке отмечена связь генотипа полиморфизма rs738409 *PNPLA3* с концентрацией триглицеридов, а полиморфизмы гена *GCKR* показали значимое влияние на активность АЛТ. Полученные данные согласуются с гипотезой, что некоторые патологические аллели закрепились у северных народов благодаря преадаптивным преимуществам, однако в современных условиях из благоприятных стали вредоносными.

Ключевые слова: *PNPLA3*, *GCKR*, НАЖБП, якуты, эвенки, русские

The article presents a study of the frequencies of *PNPLA3* and *GCKR* gene variants in samples of Yakuts, Evenks, and Russians. A total of 728 people living in the Sakha Republic (Yakutia) participated (331 Yakuts, 147 Evenks, and 250 Russians). Single nucleotide polymorphisms were determined by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis. The study revealed significant differences between the studied samples. For the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene, the G allele was 72-75% in Yakuts and Evenks versus 53% in Russians. For the rs2294918 polymorphism, the protective allele A is virtually absent in Yakuts (6.7%) and very rare in Evenks (17%), the Russian population has a significantly higher proportion of A (43%). For rs1260326 of the *GCKR* gene, the risk allele T was more common in Russians than in Yakuts and Evenks. For the associated SNP rs780094, Russians