

ma in hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(10):2943-2951. <https://doi.org/10.1111/jgh.15563>. PMID: 34057248.

31. Wu J. W., Kao J. H., Tseng T. C. Three heads are better than two: hepatitis B core related antigen as a new predictor of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021;27(4):524-534. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0012>. PMID: 33618507; PMCID: PMC8524074.

32. Tseng T. C., Liu C. J., Hsu C. Y. [et al.]. High level of hepatitis B core related antigen associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection of intermediate viral load. *Gastroenterology.* 2019;157(6):1518-1529. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.028>. PMID: 31470004.

33. Гришаева А.А., Чанышев М.Д., Глушенко А.Г. и др. Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. *Лечащий врач.* 2025;2(28):38-43. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006> / Grishaeva A.A., Chanyshv M.D., Glushchenko A. G. [et al.]. Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma. *Lechaschi Vrach.* 2025;2(28):38-43. (In Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006>.

34. Song Y., Chen H., Li J., et al. Lower serum albumin level: a prospective risk predictor of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Viral Hepat.* 2024;31(12):857-865. <https://doi.org/10.1111/jvh.14008>. PMID: 39283028.

35. Okumura T., Kimura T., Ichikawa Y. [et al.]. Circulating thrombospondin 2 as a predictor of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients undergoing nucleos(t)ide analog therapy. *Sci. Rep.* 2024;14(1):25584. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76532-5>. PMID: 39461995; PMCID: PMC11513038.

36. Cai X., Peng S., Xiao X., et al. Serum ApoB/ApoA1 ratio in patients with CHB and the occurrence of HBV related cirrhosis and HBV related hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* 2024;14(1):10996. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61820-x>. PMID: 38744926; PMCID: PMC11094140.

37. Wu S., Zeng N., Sun F., et al. Hepatocellular carcinoma prediction models in chronic hepatitis B: a systematic review of 14 models and external validation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19(12):2499-2513. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.040>. PMID: 33667678.

38. Wu Y., Wang M., Zhang Z., et al. Novel Nomogram Model for Predicting the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chron-

ic Hepatitis B Infection. *J. Hepatocell. Carcin.* 2025 Apr;12:765-775. <https://doi.org/10.2147/JHC.S512471>. PMID: 40255900; PMCID: PMC12009588.

39. Kim G.A., Lim Y.S., Han S., et al. Viral Load-Based Prediction of Hepatocellular Carcinoma Risk in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B: A Multinational Study for the Development and External Validation of a New Prognostic Model. *Ann. Intern. Med.* 2024 Oct;177(10):1308-1318. <https://doi.org/10.7326/M24-0384>. PMID: 39284185.

40. Chen H., Zhu J., Zhou J., et al. MR elastography-based prediction of development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B with sustained virological response. *Eur. Radiol.* 2025;35(12):8032-8045. <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11726-7>

41. Mak L. Y., Cheung K.S., Hui R.W., et al. Enhanced liver fibrosis score stratifies hepatocellular carcinoma risk in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Clin. Infect. Dis.* 2022;75(12):2257-2259. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac387>. PMID: 35594565.

42. Lok J., Agarwal K. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: An Update. *Viruses.* 2021;13(7):1333. <https://doi.org/10.3390/v13071333>. PMID: 34372539; PMCID: PMC8309969.

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Лобанова М.А. – анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи; Данилова Н.Е. – сбор материала, анализ данных, написание текста рукописи; Слепцова С.С. – разработка концепции и дизайна, утверждение окончательного варианта статьи; Слепцов С.С. – научное редактирование текста, анализ данных, написание текста рукописи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Сведения об авторах.** ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт: **Лобанова Мария Александровна** – студент 6-го курса; **Данилова Наталья Егоровна** – ординатор 1-го года обучения; **Слепцова Снежана Спиридоновна** – д-р мед. наук, доц., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, <http://orcid.org/0009-0001-5071-99160000-0002-0103-4750>.

**Слепцов Спиридон Спиридонович** – канд. биол. наук, доц., ст. науч. сотр. лаборатории клинко-популяционных и медико-социальных исследований отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», [sachaja@yandex.ru](mailto:sachaja@yandex.ru), <http://orcid.org/0009-0001-5071-99160000-0002-2482-2928>

**Поступила:** 06.02.2025 / **Принята к публикации:** 09.04.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.94.22

УДК 616.3

## Генетические факторы предрасположенности к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (обзор литературы)

П.А. Чижков, В.Н. Калаев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Университетская пл., д. 1, г. Воронеж, 1394018, Россия

**Аннотация.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое многофакторное заболевание, в основе которого лежит нарушение функции пищеводно-желудочного перехода в сочетании с нарушением клиренса пищевода, приводящие к патологическому рефлюксу. Цель: анализ данных литературы о роли генетических факторов в возникновении ГЭРБ и ее осложнений. Выявлено, что развитие и прогрессирование ГЭРБ ассоциировано с полиморфизмами ключевых генов. К ним относятся гены провоспалительных цитокинов, сигнальных молекул, эпидермального фактора роста, а также маркеры FOXP1 и MHC. Важную роль играет повреждение мтДНК, ведущее к активации окислительного стресса и дисфункции клеток. Генетические факторы создают индивидуальную предрасположенность, определяя реакцию слизистой оболочки пищевода на хронический рефлюкс, и риск злокачественной трансформации. Генетические факторы (генетические полиморфизмы, повреждения мтДНК) могут играть ключевую роль в выраженности клинических проявлений ГЭРБ и развитии осложненных форм заболевания.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патологический рефлюкс, генетическая нестабильность, митохондриальная ДНК, полиморфизм генов, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода

© Чижков П.А., Калаев В.Н., 2026

**Abstract:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic, multifactorial disorder characterized by dysfunction of the gastroesophageal junction and impaired esophageal clearance, leading to pathological reflux. Objective: To analyze the literature on the role of genetic factors in the development of GERD and its complications. It was found that the development and progression of GERD is associated with polymorphisms in key genes. These include genes encoding proinflammatory cytokines, signaling molecules, epidermal growth factor, and the FOXP1 and MHC markers. Damage to mtDNA plays a significant role, leading to activation of oxidative stress and cellular dysfunction. Genetic factors create an individual predisposition, determining the response of the esophageal mucosa to chronic reflux and the risk of malignant transformation. Genetic factors (genetic polymorphisms, mtDNA damage) can play a key role in the severity of clinical manifestations of GERD and the development of complicated forms of the disease.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, pathological reflux, genetic instability, mitochondrial DNA, gene polymorphism, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Чижов П.А., Калаев В.Н. Генетические факторы предрасположенности к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (обзор литературы). Якутский медицинский журнал, 2026. 94(2): 96-104. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.94.22>

**Введение.** В настоящее время в спектре патологии желудочно-кишечного тракта наблюдается рост числа случаев заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1]. ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищевода-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса [2, 3, 4]. Глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% и варьирует в зависимости от региона (от 4,16% в Китае до 22,40% в Турции) [5].

Наиболее типичными симптомами ГЭРБ являются ночная изжога, отрыжка кислым содержимым, дисфагия и одынофагия, некардиальная боль в грудной клетке. Отдельную группу симптомов составляют внепищеводные проявления ГЭРБ: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии твердых тканей зубов, фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит [2, 6, 7]. Манифестация заболевания с внепищеводных проявлений определяет затруднения в его своевременной диагностике и лечении [8]. На развитие ГЭРБ влияет снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличение числа его спонтанных, или преходящих, расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). ПРНПС – физиологическое расслабление сфинктера вне акта глотания, увеличение числа которых ведет к развитию патологического рефлюкса [9, 10]. Следующий фактор развития ГЭРБ – нарушение моторики желудка и его опорожнения, что ведет к растяжению стенок желудка и увеличению внутрижелудочного давления, что, в свою очередь, провоцирует ПРНПС и увеличивает количество патологических рефлюксов [11]. Еще одним

значимым звеном патогенеза ГЭРБ является грыжа пищеводного отдела диафрагмы, приводящая к нарушению анатомической целостности антирефлюксного барьера пищевода-желудочного перехода и увеличивающая поверхность кислотного кармана [12]. Другим компонентом патогенеза считается нарушение структурной целостности эпителия пищевода, ведущей к висцеральной гиперчувствительности. Кроме того, отмечается расширение межклеточных пространств в эпителии слизистой оболочки пищевода, что является чувствительным маркером повреждения пищевода при ГЭРБ [13, 14]. В основе воздействия патологического рефлюксата на слизистую оболочку пищевода лежит нарушение пищевода-клиренса, в частности замедление моторики пищевода и нарушение состава или количества слюны, содержащий нейтрализующие кислоту бикарбонаты. У пациентов с ГЭРБ время выведения кислоты из полости желудка и двенадцатиперстной кишки в 2–3 раза медленнее, чем у здоровых людей [15–17]. К факторам риска развития ГЭРБ относятся ожирение, повышающее внутрибрюшное давление и нарушающее функцию нижнего пищеводного сфинктера, курение, возраст старше 50 лет, генетические факторы, применение в анамнезе нестероидных противовоспалительных препаратов, переизбыток и ночные перекусы, употребление жареной, острой, горячей пищи, крепкого кофе, чая, алкоголя, горизонтальное положение тела менее чем через 2 ч. после приема пищи, психический статус, беременность [18–22]. Длительное рецидивирующее течение ГЭРБ определяет развитие ряда серьезных осложнений, наиболее опасным среди которых является пищевод Барретта (ПБ) и, как следствие, аденокарцинома пищевода (АП) [23–27]. В связи с этим наряду с активной борьбой с

модифицируемыми факторами риска необходимо глубокое изучение и разработка мер по профилактике и коррекции немодифицируемых факторов риска (генетических полиморфизмов и повреждений митохондриальной ДНК) [28–31].

В настоящее время проводится значительное количество исследований по изучению хронических неинфекционных патологий, таких как ишемическая болезнь сердца [32], женское бесплодие [33], заболевания психического спектра [34–37], для которых установлена роль генетических факторов в возникновении и развитии осложнений.

**Цель обзора:** анализ и обобщение литературных источников о роли генетических факторов (генетических полиморфизмов и повреждений мтДНК) в возникновении ГЭРБ и ее осложнений.

**Методы.** Поиск материала осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, PubMed, ResearchGate, Cochrane Library за 2002–2021 гг. по ключевым словам. Для анализа были отобраны публикации результатов оригинальных исследований. Исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного университета (протокол №16 от 23.09.2024 г.).

**Результаты. Роль генетического полиморфизма в первичном возникновении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.** А.А. Жилина и соавт. изучали генетический полиморфизм интерлейкинов: *ИЛ-10*(1082G/A) и *ИЛ-12B*(1188A/C) у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинической картины заболевания и характера рефлюксата. *ИЛ-10* кодирует цитокин, который подавляет воспаление и регулирует иммунный ответ. *ИЛ-12B* кодирует р40-субъединицу бета-интерлейкина-12. Этот ген активирует работу Т- и NK-клеток, влияя на выработку интерфе-

ронов, обеспечивая иммунный ответ против вирусных и бактериальных инфекций. В исследовании принял участие 141 пациент: основная группа представлена 80 пациентами с ГЭРБ (30 мужчин и 50 женщин) и контрольная группа, состоящая из 61 пациента без ГЭРБ (30 мужчин и 31 женщина). При изучении полиморфизма гена *ИЛ-10* у пациентов с ГЭРБ и в группе контроля выявлено три генотипа (G/G, G/A, A/A). В ходе исследования было установлено, что генотип *ИЛ-10* (1082A/A) чаще встречался в группе пациентов с ГЭРБ (ОШ 9,189; 95% ДИ 2,050—41,195;  $p=0,0008$ ), в то время как генотип *ИЛ-10* (1082G/G) – в контрольной группе (ОШ 0,379; ДИ 95% 0,190—0,759). Распространенность аллеля А полиморфного локуса 1082G/A *ИЛ-10* у пациентов с ГЭРБ также была выше, чем в контроле (ОШ 3,030; 95% ДИ 1,732—5,303;  $p=0,0001$ ). Кроме того, генотип *ИЛ-10*(1082A/A) был специфичен для пациентов с кислым рефлюксом (ОШ 4,266; 95% ДИ 0,872—20,860;  $p=0,0574$ ). При изучении полиморфного локуса A1188C *ИЛ-12* не установлено статистически значимых различий в распространенности генотипов и аллелей между основной и контрольной группами. Авторами сделан вывод, что у пациентов с ГЭРБ распространенность генотипа *ИЛ-10*(1082A/A) и аллеля А была выше, чем в группе контроля. Данный генотип характерен для пациентов с кислым характером рефлюкса [38].

В работе А. Picos и соавт. проведено исследование полиморфизма генов *ИЛ-1α* и *ИЛ-1β* при ГЭРБ с целью установить, оказывают ли они протективное или стимулирующее влияние на развитие рефлюкс-эзофагита. *ИЛ-1α* отвечает за формирование раннего воспалительного ответа, активацию Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. *ИЛ-1β* обеспечивает запуск воспалительных реакций, врожденного иммунитета и терморегуляции. В группу с ГЭРБ вошли 27 чел., контрольную группу составили 26 чел. того же возраста и пола. Были оценены следующие однонуклеотидные полиморфизмы: *ИЛ-1α* (rs1800587), *ИЛ-1β* (rs16944), *ИЛ-1β* (rs1143634) и VNTR-полиморфизм для *ИЛ-1RN*. В ходе исследования выявлено, что рефлюкс-эзофагит был связан только с полиморфизмом rs16944. Корреляции с другими исследованными полиморфизмами: *ИЛ-1α* (rs1800587), *ИЛ-1β* (rs1143634) и *ИЛ-1RN* ( $\chi^2>0,05$ ) не было. Множественная регрессия подтвердила, что ГЭРБ зависит от поли-

морфизма rs16944 в гене *ИЛ-1β*. Эти данные свидетельствуют о том, что различное воздействие провоспалительных факторов на верхние отделы пищеварительного тракта может влиять на развитие ГЭРБ. Авторы сделали вывод, что однонуклеотидный полиморфизм *ИЛ-1β* (rs16944) коррелирует с рефлюкс-эзофагитом [39].

Схожие результаты были получены в другом исследовании, проведенном в Тайване, с целью изучения взаимосвязи между полиморфизмом генов, включая *ИЛ-1β*, *ИЛ-10*, *ИЛ-8* и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), *H. pylori*-инфекцией и предрасположенностью к заболеваниям желудочно-кишечного тракта. *ИЛ-1β*-511/-31/+3953, -10-1082/-819/-592, -8-251 и ФНО-α – 308 были изучены у 628 пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также у 176 здоровых людей из контрольной группы. Было показано, что генотипы *ИЛ-1β*-511 Т/Т и -31 С/С, а также аллели *ИЛ-1β*-511-511 Т и -31 С ассоциированы с повышенным риском рефлюкс-эзофагита ( $p = 0,034$ , 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,023–1,871;  $p = 0,031$ , 95% ДИ: 1,028–1,873;  $p = 0,044$ , 95% ДИ: 1,008–1,786; и  $p = 0,040$ , 95% ДИ: 1,014–1,796 соответственно). Не было обнаружено никакой связи между *H. pylori*-инфекцией и риском развития рефлюкс-эзофагита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов из Тайвана полиморфизмы *ИЛ-1β*-511 Т/Т и -31 С/С, а также *ИЛ-1β*-511 Т и -31 С были связаны с повышенным риском развития эрозивного рефлюкс-эзофагита [40].

D. R. De Vries и соавт. в своем исследовании опирались на механизм развития висцеральной чувствительности как основополагающего фактора развития ГЭРБ. Так, рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), опосредуют реакцию на кислоту, нейромедиаторы и гуморальные факторы, модулирующие сенсорную функцию пищевода. Таким образом, полиморфизмы G-белков являются предполагаемыми генетическими факторами, способствующими проявлению ГЭРБ. Функциональный полиморфизм в гене β3-субъединицы G-белка (*GNβ3*) связан с функциональной диспепсией (ФД), при которой висцеральная гиперчувствительность участвует в возникновении симптомов. Целью исследования стала оценка ассоциации полиморфизма *GNβ3* C825T с ГЭРБ и подгруппами ГЭРБ, классифицированными в соответствии с временем воздействия кислоты в пищеводе, корреляцией симптомов и рефлюкса или со-

существованием симптомов ФД и /или синдрома раздраженного кишечника. В исследовании приняли участие 363 пациента с ГЭРБ, контрольную группу составили 373 здоровых чел. без желудочно-кишечных симптомов. В ходе исследования получено, что генотип СТ был более распространен среди пациентов с ГЭРБ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 1,43, 95% ДИ 1,04–1,98). У пациентов с ГЭРБ, чувствительных к физиологическому количеству рефлюксата, ОШ было выше (1,59), как и у пациентов с ГЭРБ с положительным показателем ассоциации симптомов (1,50). Наиболее сильная связь была выявлена у пациентов без сопутствующих симптомов функциональной диспепсии и/или синдрома раздраженного кишечника (ОШ = 1,66). Авторы сделали выводы, что ГЭРБ связана с геном *GNβ3* C825T. Результаты, полученные для подгрупп ГЭРБ, подтверждают гипотезу о том, что в основе этой связи лежит повышенная чувствительность к рефлюксу как следствие усиленной передачи сигнала при активации рецепторов, связанных с геном *GPCR*, ассоциированным с аллелем 825T [41].

Подобное исследование проводили А. Patel и коллеги с целью оценки взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) посредством изучения генетических полиморфизмов в бета-3 субъединице G-белка и бета-2 адренергическом рецепторе (*ADRB2*), которые связаны с болью и гиперчувствительностью кишечника, которые могут совпадать с ГЭРБ. В исследовании принял участие 151 пациент с ГЭРБ, контрольная группа состояла из 60 здоровых чел. Пациенты и контрольная группа заполняли анкеты, оценивающие выраженность симптомов по визуальной аналоговой шкале, опросник качества жизни, связанного со здоровьем (SF-36) и опросники Бека для оценки тревожности и депрессии. При стратификации по фенотипам ГЭРБ было выявлено 50 пациентов с явными признаками рефлюкса, 34 – со средневыраженными признаками, 16 – с гиперчувствительностью к рефлюксу и 51 – без признаков рефлюкса. У обследуемых с ГЭРБ по сравнению с контрольной группой наблюдалась более выраженная симптоматика и дискомфорт, а также более низкий общий и физический уровень (но не психический) качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) по данным опросника SF-36, а также более высокие по-

казатели тревожности по шкале Бека, но аналогичные показатели депрессии по шкале Бека. Аллельные распределения в пределах *GNβ3* достоверно различались между исследуемой и контрольной когортами для rs2301339 ( $p = 0,040$ ), rs5443 ( $p = 0,011$ ) и rs5446 ( $p = 0,016$ ), в то время как распределения в пределах остальных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), изученных в пределах *GNβ3*, и всех протестированных ОНП *ADRB2* были сходными ( $p > 0,09$  для всех сравнений). В пределах трех интересующих ОНП (rs2301339, rs5443, rs5446) носители рецессивных аллелей (А, Т соответственно) имели более тяжелые симптомы ( $p = 0,011$ ) и более высокие показатели депрессии по шкале Бека ( $p = 0,005$ ), а также имели тенденцию к худшим показателям КЖСЗ SF-36 ( $p = 0,03$ ) по сравнению с носителями соответствующих доминантных аллелей, несмотря на отсутствие ассоциаций с фенотипами ГЭРБ или показателями рефлюкса, что показывает влияние заболевания на психическое состояние пациентов. Авторы пришли к выводу, что генетическая вариативность *GNβ3* влияет на выраженность симптомов со стороны пищевода и их влияние на самочувствие, но не на кислотную нагрузку на пищевод или связь симптомов с эпизодами рефлюкса [42].

В другом исследовании изучали потенциальную связь между ГЭРБ и полиморфизмами *BARX1* и *ADAMTS17* (rs11789015 и rs4965272 соответственно) у 160 пациентов с данным заболеванием и 180 здоровых людей. Ген *BARX1* играет важную роль в эмбриогенезе, отвечая за развитие желудка. Ген *ADAMTS17* кодирует металлопротеиназу, играет ключевую роль в разрушении структур внеклеточного матрикса. Было обнаружено, что генотипы rs11789015 AG и GG, а также аллель G достоверно ассоциированы с ГЭРБ ( $p = 0,032$ ; ОШ, 1,65; 95% ДИ 1,06–2,57 и  $p = 0,033$ ; ОШ, 3,00; 95% ДИ 1,15–7,82;  $p = 0,007$ ; ОШ, 1,60; 95% ДИ 1,14–2,24) соответственно, что касается rs4965272, то только генотип GG был достоверно связан с ГЭРБ ( $p = 0,035$ ; ОШ 3,42; 95% ДИ 1,06–11,05). Исследование продемонстрировало значительную связь между обоими полиморфизмами и заболеванием. Авторы сделали выводы о том, что данное открытие предполагает дифференцировку слизистой оболочки пищевода или измененная работа микрофибрилл в клеточном окружении могут быть вовлечены в качестве возможных механизмов в патогенез ГЭРБ [43].

Bonfiglio и соавт. провели метаанализ GWAS трех независимых популяционных исследований с целью выяснения патогенеза ГЭРБ. Всего было идентифицировано 30 восприимчивых локусов риска развития заболевания ( $p < 0,5 \times 10^{-5}$ ). Наиболее убедительные доказательства, указывающие на корреляцию между ГЭРБ и различными генетическими локусами, были обнаружены в однонуклеотидном полиморфизме rs10852151 гена *PRRX2* на 15-й хромосоме ( $p = 2,3 \times 10^{-7}$ ) и в полиморфизме rs520525 в парном родственном гомеобоксе 1 (*PRRX1*) ( $p = 0,011$ ). Кроме того, анализ количественных локусов экспрессии (eQTL) показал, что эти генетические локусы, повышающие риск развития заболевания, содержат значимые eQTL в тканях, связанных с ГЭРБ. Следующие семь генов: *ABHD10*, *RNF7*, *RASGRF2*, *BTF3P7*, *C8orf4*, *GLDC* и *ADAMTS17*, расположенные в области риска развития ГЭРБ, могут быть потенциальными кандидатами в гены, повышающие риск этой патологии. Кроме того, они указали еще на 2 гена ионных каналов: ген *SLC9C1* (а  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменник), связанный с eQTL в гастроэзофагеальном переходе, и *SLC3A1* (переносчик аминокислот), связанный с eQTL в слизистой оболочке пищевода, представляют большой интерес с точки зрения лечения ингибиторами протонной помпы. Кроме того, авторы предположили, что в будущем следует изучить гены риска *ADAMTS17* (rs4965272) и *ADAM10*, поскольку *ADAMTS17* участвует во многих биологических процессах, а *ADAM10* контролирует протеолитическое расщепление э-кадгерина у пациентов с ГЭРБ [44].

**Влияние генетических полиморфизмов на развитие осложнений ГЭРБ.** Исследование L.M.G. Moons в соавт. было проведено с целью выявления влияния полиморфизма генов цитокинов на развитие пищевода Барретта (ПБ). Это осложнение ГЭРБ, при котором в эпителиальной выстилке слизистой оболочки пищевода обнаруживается нехарактерный для нормы эпителий кишечного типа вместо плоского многослойного. Для определения полиморфизмов генов *ИЛ-12В* (А+1188С), *ИЛ-10* (С–592А, С–819Т, А–1082Г), *ИЛ-8* (А–251Т), *ИЛ-6* (Г–174С) и *ИЛ-2* (Г–330Т) у 255 пациентов с пищеводом Барретта и у 247 пациентов с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) использовалось иммуногистохимическое исследование. *ИЛ-8* отвечает за активацию нейтрофилов в очаге воспаления. *ИЛ-6* регулирует

реакции острой фазы воспаления. *ИЛ-2* контролирует силу и длительность иммунного ответа, стимулируя противоопухолевый иммунитет. Наличие аллеля *ИЛ-12В* С, который связан с повышенной экспрессией *ИЛ-12p70*, чаще наблюдалось у пациентов с ПБ, чем у пациентов с РЭ [ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7;  $p = 0,007$ ]. Риск развития ПБ был повышен у пациентов, у которых С-аллель *ИЛ-12В* совпадал с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,32–6,58;  $p = 0,008$ ). Генотип *ИЛ-10*–1082 GG, связанный с более высоким уровнем *ИЛ-10*, также был связан со снижением риска развития ПБ при сочетании с аллелем *ИЛ-12В* С, что указывает на *ИЛ-10*-зависимое подавление экспрессии *ИЛ-12(p70)*. *ИЛ-12(p70)* выполняет ключевую роль в стимуляции иммунного ответа. Сочетание генотипа *ИЛ-12В* AA и генотипов *ИЛ-10* AA или AG было связано с ранним началом заболевания (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,05–1,85;  $p = 0,011$ ). Авторы пришли к выводу, что генетический профиль, предрасполагающий к сильной провоспалительной реакции организма, опосредованной *ИЛ-12(p70)* и частично зависящей от *ИЛ-10*, связан с ранним началом заболевания. Этот риск еще больше возрастает, если такой генотип сочетается с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Полученные результаты позволяют предположить, что воздействие гастроэзофагеального рефлюкса при наличии провоспалительного генетического фона является движущей силой в развитии ГЭРБ [45].

Winson Y. Cheung и соавт. изучали влияние наличия ГЭРБ на связь между полиморфизмом эпидермальный фактор роста (ЭФР) и развитием АП. В исследовании приняли участие 309 пациентов с ГЭРБ и 275 здоровых чел. Взаимосвязь между генотипом и ГЭРБ изучалась с помощью анализа, стратифицированного по анамнезу ГЭРБ, и моделей совместных эффектов, учитывающих тяжесть и продолжительность симптомов данного заболевания. Частота встречаемости G/G генотипа для *EGF A61G* полиморфизма была значительно выше в группе пациентов, чем в контрольной группе ( $p = 0,02$ ). При сравнении с генотипом *EGF* типа A/A вариант G/G был связан со значительным увеличением риска АП среди лиц с ГЭРБ [доверительный интервал (ДИ) 3,8–25,0;  $p < 0,001$ ] и небольшим снижением риска у лиц без патологии (отношение шансов 0,4; 95% ДИ = 0,22–0,90;  $p = 0,02$ ). В моделях совместных эффектов вероят-

ность АП также была самой высокой для пациентов G / G (по сравнению с A / A), которые либо часто страдали ГЭРБ более одного раза в неделю (отношение шансов 21,8; 95% ДИ = 5,1–94,0;  $p < 0,001$ ), либо страдали ГЭРБ более 15 лет (отношение шансов 22,4; 95% ДИ = 6,5–77,6;  $p < 0,001$ ). Наблюдалась высокозначимая взаимосвязь между генотипом G/G и наличием ГЭРБ ( $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что полиморфизм гена *EGFA61G* может изменять восприимчивость к АП в результате взаимодействия с ГЭРБ [46].

В ходе масштабного полногеномного исследования были обнаружены два локуса, связанные с возникновением ПБ: *FOXF1* rs9936833 (аллель С) и *MHC* rs9257809 (аллель А). Данные гены участвуют в формировании иммунной реакции в ответ на рост опухоли. Кроме того, выявлено, что данные полиморфизмы также повышают риск развития АП и эзофагеального аденоматозного полипа у представителей европеоидной расы. В связи с чем Wei Fan Liu и соавт. оценили взаимосвязь этих полиморфизмов с ГЭРБ. В их исследовании приняли участие 94 пациента с ГЭРБ и 88 здоровых чел. У мужчин с более высоким индексом массы тела, употребляющих алкоголь, с полиморфизмом *FOXF1* наблюдалась связь с ГЭРБ. В многофакторном анализе, после поправки на пол и индекс массы тела, полиморфизм *FOXF1* rs9936833 оставался значимым, с отношением шансов 1,82 (95 % ДИ: 1,1–3,0;  $p = 0,02$ ) при увеличении количества каждого аллеля С. *MHC* rs9257809 также оставался значимым, с ОШ 9,36 (2,9–30;  $p < 0,001$ ) по сравнению с АА и АГ (пациентов с GG не было). Были сделаны выводы, что у пациентов, жалующихся на симптомы рефлюкса, наблюдается сильная и значимая связь между повышенным риском ГЭРБ и аллелем С в гене *FOXF1* rs9936833 и аллелем А в гене *MHC* rs9257809, имеющих важное значение при развитии осложнений ГЭРБ, таких как ПБ и АП [47].

В другом исследовании изучили о влиянии ГЭРБ на риск развития АП, связанный с полиморфизмом белков матриксных металлопротеиназ (*ММП*). 309 пациентов с АП и 279 здоровых людей из контрольной группы прошли генотипирование *ММП1* 1G/2G, *ММП3* 6A/5A, *ММП12* –82A/G и генотипирование *ММП12* 1082A/G. С помощью анкет был собран анамнез ГЭРБ. В моделях с совместными эффектами изучалась тяжесть и продолжительность ГЭРБ,

а в дополнительных моделях — взаимодействие генотипа и ГЭРБ с риском развития АП. Выявлено, что каждый минорный (вариантный) аллель *ММП1* и *ММП3* независимо ассоциировался с повышенным риском АП (скорректированное отношение шансов (AOR) 3,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–5,1,  $p < 0,001$  и AOR 1,8, 95% ДИ 1,1–2,7,  $p = 0,01$  соответственно) только у лиц с ГЭРБ, но не у лиц без ГЭРБ (все  $p =$  незначимо). Были выявлены значимые взаимосвязи между вариантами *ММП1* и наличием ГЭРБ ( $p = 0,002$ ), а также между вариантами *ММП3* и ГЭРБ ( $p = 0,04$ ). Было выявлено столь же сильное взаимодействие между совокупной тяжестью ГЭРБ и *ММП1* ( $p = 0,002$ ). Отношение шансов для каждого варианта аллеля составило 14,9 (95 % ДИ 1,6–136) для пациентов с тяжелой формой ГЭРБ, 1,7 (95 % ДИ 1,0–2,7) для пациентов с ГЭРБ легкой и средней степени тяжести и 0,98 (95 % ДИ 0,7–1,4) для пациентов без ГЭРБ. Это также подтверждается результатами отдельного анализа частоты и продолжительности ГЭРБ. Авторы заключили, что полиморфизмы *ММП1* 1G / 2G (и, возможно, *ММП3* 6A / 5A) дифференцированно изменяют риск АП у лиц с ГЭРБ и без ГЭРБ [48].

**Роль повреждений митохондриальной ДНК в развитии осложненной ГЭРБ.** O'Farrell и соавт. оценивали нестабильность и дисфункцию митохондрий при прогрессировании болезни Барретта на разных стадиях с использованием моделей *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*. Для проведения исследования *in vitro* были использованы четыре клеточные линии пищевода: HET1A, QH, Go и OE33, представляющие последовательность «нормальный плоский эпителий — кишечная метаплазия — дисплазия высокой степени — аденокарцинома пищевода», *in vivo* и *ex vivo* — 12 биоптатов пациентов с пищеводом Барретта. По результатам исследования метапластические клетки Барретта продемонстрировали повышенные уровни активных форм кислорода ( $p < 0,005$ ) и случайных митохондриальных мутаций ( $p < 0,05$ ) по сравнению со всеми другими стадиями развития болезни Барретта *in vitro*. При использовании образцов ткани метаплазии у пациентов были обнаружены значительно повышенные уровни случайных митохондриальных делеций ( $p = 0,043$ ) по сравнению с тканью АП, наряду с повышенной экспрессией цитоглобина ( $p < 0,05$ ), гена, связанного с окислительным стрессом, по сравнению со всеми другими точками

в последовательности заболевания. При использовании эксплантатов метапластической ткани *ex vivo* и подобранных нормальных тканей пациента были выделены более высокие уровни цитохрома с ( $p = 0,003$ ), SMAC/Diablo ( $p = 0,008$ ) и четырех воспалительных цитокинов (все значения  $p < 0,05$ ) по сравнению с подобранным нормальным плоским эпителием. SMAC/Diablo играет ключевую роль в развитии апоптоза. Авторы пришли к выводу, что повышенная митохондриальная нестабильность и маркеры клеточного и митохондриального стресса являются ранними признаками болезни Барретта [49].

В другом исследовании изучали новые молекулярные процессы (изменения /нестабильность митохондриальной ДНК (мтДНК) в тканях пищевода Барретта) в митохондриальном геноме и факторы, вызывающие эти изменения, с использованием соответствующих прилегающих нормальных тканей слизистой оболочки и тканей с кишечной метаплазией у 34 пациентов с метаплазией Барретта без признаков дисплазии. У 18 пациентов (53 %) были обнаружены мутации мтДНК, которые не были выявлены в прилегающих нормальных тканях. Количество копий мтДНК в тканях с кишечной метаплазией было примерно в 3 раза выше, чем в прилегающих нормальных тканях. Активность ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий в тканях с метаплазией Барретта без признаков дисплазии была снижена, а уровень активных форм кислорода — был значительно выше. Авторы заключили, что высокий уровень активных форм кислорода в митохондриях может способствовать развитию мутаций мтДНК, которые могут играть ключевую роль в прогрессировании заболевания и онкогенезе при ПБ [50].

В северной Индии проводилось исследование с целью изучения возможной роли  $\Delta$  мтДНК4977 в предрасположенности к раку пищевода и прогнозировании его развития. Исследование проводилось на 39 гистологически подтвержденных случаях рака пищевода. Были взяты образцы опухоли нормальных тканей и крови для выявления  $\Delta$  мтДНК4977 методом дуплексной ПЦР.  $\Delta$  мтДНК4977 был обнаружен в двух образцах опухоли и одном образце прилегающей нормальной ткани, но не обнаружен ни в одном из образцов крови. Все 3 пациента с  $\Delta$  мтДНК4977 были мужчины с плоскоклеточной карциномой средней трети пищевода. Анализ выживаемо-

сти показал, что  $\Delta$  мтДНК4977 влияет на прогноз у пациентов с раком пищевода. Был сделан вывод, что несмотря на низкую частоту встречаемости  $\Delta$  мтДНК4977 у пациентов с раком пищевода в северной Индии, этот признак может играть роль в прогрессировании рака пищевода и прогнозировании выживаемости. Futoshi Miyazono и соавт. изучили частоту мутаций в области D-петли мтДНК у 20 пациентов с карциномой Барретта и ассоциированным с ней эпителием с помощью автоматизированного секвенирования ДНК. Мутации были обнаружены у 8 из 20 (40 %) пациентов на опухоли и/или ассоциированном с опухолью эпителием. В 6 из 8 случаев мутации были обнаружены только на опухоли. Степень дисплазии эпителия была классифицирована как низкая в 1 образце и как высокая в 2 других. Не было выявлено связи между мутациями D-петли мтДНК и гистопатологической стадией

Генотип ИЛ-10(1082A/A);  
Генотип 1082G/A ИЛ-10;  
Полиморфизм ИЛ-1B (rs16944), ИЛ-1 $\alpha$  (rs1800587);  
Полиморфизмы ИЛ-1B-511 T/T и -31 C/C;  
Полиморфизмы ИЛ-1B-511 T и -31 C;  
ФНО- $\alpha$ , ABHD10, RNF7, RASGRF2, BTF3P7, C8orf4, GLDC и ADAMTS17;  
Полиморфизм C825T в гене  $\beta$ 3-субъединицы G-белка;  
Однонуклеотидные полиморфизмы rs2301339, rs5443, rs5446 в бета-3 субъединице G-белка и бета-2 адренергическом рецепторе;  
Полиморфизмами BARX1 и ADAMTS17 с генотипами rs11789015 AG и GG, Генотип rs4965272 GG;  
Полиморфизм гена PRRX2 rs10852151 на 15-й хромосоме и в полиморфизме rs520525 в парном родственном гомеобоксе 1 (PRRX1).

Ген ИЛ-12p70, генотипы ИЛ-12B (A+1188C), ИЛ-10 (C-592A);  
Локус rs9936833 (аллель C) гена FOXP1, локус rs9257809 (аллель A) гена MHC;  
Мутации (делеции) мтДНК клеток пищевода, эпидермальный фактор роста, SMAC/Diablo, FOXP1;  
ИЛ-8 (A-251T), ИЛ-6 (G-174C) и ИЛ-2 (G-330T).

Обнаружение  $\Delta$  мтДНК4977 с помощью ПЦР ткани пищевода больных раком пищевода;  
Полиморфизмом белков матричных металлопротеиназ MMP1 1G/2G, MMP3 6A/5A;  
G/G генотип эпидермального фактора роста A61G.

Гастроэзофагеальная  
рефлюксная  
болезнь

Пищевод Барретта

Аденокарцинома  
пищевода

Ведущие генетические факторы предрасположенности к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений

заболевания или степенью злокачественности опухоли. Исследование подтверждает гипотезу о том, что окислительное повреждение может быть механизмом развития АП. Поскольку мутации были выявлены в диспласти-

#### Генетические факторы предрасположенности к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений

| Исследуемая область                                                                                                                                | Развитие патологии желудочно – кишечного тракта                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Генотип ИЛ-10(1082A/A)<br>Генотип 1082G/A ИЛ-10                                                                                                    | Высокий риск развития ГЭРБ<br>ОШ 9,189; 95% ДИ 2,050—41,195<br>ОШ 3,030; 95% ДИ 1,732—5,303       |
| Полиморфизм ИЛ-1B (rs16944), ИЛ-1 $\alpha$ (rs1800587)                                                                                             | Высокий риск развития ГЭРБ                                                                        |
| Полиморфизмы ИЛ-1B-511 T/T и -31 C/C<br>Полиморфизмы ИЛ-1B-511 T и -31 C<br>ФНО- $\alpha$ , ABHD10, RNF7, RASGRF2, BTF3P7, C8orf4, GLDC и ADAMTS17 | Высокий риск развития ГЭРБ<br>95% ДИ: 1,023–1,871<br>95% ДИ: 1,008–1,786                          |
| Полиморфизм C825T в гене $\beta$ 3-субъединицы G-белка                                                                                             | Высокий риск развития ГЭРБ<br>ОШ = 1,43, 95% ДИ 1,04–1,98                                         |
| Однонуклеотидные полиморфизмы rs2301339, rs5443, rs5446 в бета-3 субъединице G-белка и бета-2 адренергическом рецепторе                            | Умеренный риск развития ГЭРБ                                                                      |
| Полиморфизм BARX1 и ADAMTS17 с генотипами rs11789015 AG и GG, Генотип rs4965272 GG                                                                 | Высокий риск развития ГЭРБ<br>ОШ, 1,65; 95% ДИ 1,06–2,57<br>ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,06–11,05           |
| Полиморфизм гена PRRX2 rs10852151 на 15-й хромосоме и в полиморфизме rs520525 в парном родственном гомеобоксе 1 (PRRX1)                            | Высокий риск развития ГЭРБ                                                                        |
| Иммуногистохимический метод исследования ген ИЛ-12p70<br>генотипы ИЛ-12B (A+1188C), ИЛ-10 (C-592A)                                                 | Риск развития пищевода Барретта<br>ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,2–2,7<br>ОШ 1,4; 95 % ДИ 1,05–1,85           |
| G/G генотип эпидермального фактора роста A61G                                                                                                      | Высокий риск развития аденокарциномы пищевода<br>ОШ 21,8; 95% ДИ = 5,1–94,0                       |
| Локус rs9936833 (аллель C) гена FOXP1<br>локус rs9257809 (аллель A) гена MHC                                                                       | Высокий риск развития пищевода Барретта<br>ОШ 1,82; 95 % ДИ: 1,1–3,0<br>ОШ 9,36; 95% ДИ 2,9–30    |
| Полиморфизмом белков матричных металлопротеиназ MMP1 1G/2G<br>MMP3 6A/5A                                                                           | Высокий риск развития аденокарциномы пищевода<br>ОШ 3,2; 95% ДИ 2,0–5,1<br>ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–2,7 |
| Мутации (делеции) мтДНК клеток пищевода у больных ГЭРБ с пищеводом Барретта эпидермальный фактор роста, SMAC/Diablo, FOXP1                         | Высокий риск развития пищевода Барретта                                                           |
| Обнаружение $\Delta$ мтДНК4977 с помощью ПЦР ткани пищевода больных раком пищевода                                                                 | Высокий риск развития рака пищевода                                                               |
| ИЛ-8 (A-251T), ИЛ-6 (G-174C) и ИЛ-2 (G-330T)                                                                                                       | Высокий риск развития пищевода Барретта                                                           |

ческом эпителии, ассоциированном с опухолью, они также могут служить маркером в развитии злокачественных новообразований [51].

**Заключение.** ГЭРБ – многофакторное хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся ретроградным забросом содержимого желудка в пищевод, что приводит к развитию воспалительных и деструктивных изменений его слизистой оболочки. В основе перехода физиологического рефлюкса в заболевание, а также в основе развития тяжелых осложнений ГЭРБ, таких как ПБ и АП, лежат сложные патофизиологические механизмы, среди которых все большее значение придается генетическим факторам (генетическим полиморфизмам и повреждениям митохондриальной ДНК). На основании анализа научных данных можно заключить, что генетическая предрасположенность играет важную роль в индивидуальной вариабельности течения ГЭРБ и ее осложнений (рисунок, таблица). Полученные знания открывают перспективы для разработки новых стратегий стратификации риска возникновения заболевания, основанных на генетическом профилировании пациентов с ГЭРБ с помощью исследования мтДНК, изучения полиморфизма генов, что также позволит прогнозировать тяжесть течения данной патологии.

Выявление лиц с неблагоприятными генетическими маркерами или признаками митохондриальной дисфункции позволит внедрить персонализированные программы динамического наблюдения и ранней диагностики неоплазии. Кроме того, идентификация генов, ассоциированных с развитием патологии, открывает перспективы для создания целевых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию лежащих в основе болезни молекулярно-генетических дефектов. Определение генетических детерминант ГЭРБ создает возможность разработки методов лечения, прицельно воздействующих на дефектные звенья в патогенетической цепи заболевания и его осложнений. Дальнейшие исследования в этой области являются необходимым шагом на пути к превентивной медицине в гастроэнтерологии.

## Литература

1. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. *Доктор.Ру.* 2022; 21 (6): 29-34. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34>.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Драпкина О.М. и др. 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). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024; 34 (5): 111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135> / Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M. et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, and Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, and Scientific Community for the Study of the Human Microbiome). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology.* 2024. 34 (5): 111–135 (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>.
3. Масленкина К.С., Мотылев Е.Н., Гушин М.Ю., Вандышева Р.А. и др. Патоморфологические критерии и особенности иммунного ответа при эозинофильном эзофагите и рефлюкс-эзофагите. *Архив патологии.* 2024; 86 (1): 5-12. <https://doi.org/10.17116/patol2024860115> / Maslenkina K.S., Motylev E.N., Gushchin M.Yu., Vandyшева R.A. et al. Pathomorphological criteria and features of the immune response in eosinophilic esophagitis and reflux esophagitis. *Archives of Pathology.* 2024; 86 (1): 5-12 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/patol2024860115>.
4. Шкляев А.Е., Дударев В.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, медикаментозное лечение, бальнеотерапия. *Архив внутренней медицины.* 2022; 2 (3): 195-202. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202> / Shklyayev A.E., Dudarev V.M. Gastroesophageal reflux disease: diagnostics, drug treatment, balneotherapy. *Archives of Internal Medicine.* 2022; 2 (3): 195-202 (In Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202>.
5. Wickramasinghe N., Devanarayana N. M. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.* 2025; 16 (1): 97918. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.97918.
6. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Абдулхаков С.Р. и др. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (8): 751-756. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202807> / Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Abdulhakov S.R. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Therapeutic archive.* 2024; 96 (8): 751-756 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202807>.
7. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (1): 48-56. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322> / Bordin D.S., Abdulhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V. et al. Multicenter study of the prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in outpatients of Russian clinics. *Therapeutic archive.* 2022; 94 (1): 48-56 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>.
8. Тимошенко В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: основные принципы лечения. *Клиническая эндоскопия.* 2024; 66 (1): 29-38 / Timoshenko V.O. Gastroesophageal reflux disease: basic principles of treatment. *Clinical endoscopy.* 2024; 66 (1): 29-38 (In Russian).
9. Balouch B., Vaid A., Vontela S., Alnouri G. et al. Anatomic and Manometric Abnormalities of the Upper and Lower Esophageal Sphincters in Patients with Reflux Disease. *Journal of Voice.* 2024; 38 (3): 746–753. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.11.008.
10. Iliushchenko D, Efimenko B, Mikhailova A.G., Shamansky V. et al. Deciphering the Foundations of Mitochondrial Mutational Spectra: Replication-Driven and Damage-Induced Signatures Across Chordate Classes // *Mol Biol Evol.* 2025; 42 (2): msae261. doi:10.1093/molbev/msae261.
11. Riffa E.M. Role of Motility and Gastric Acid Secretion in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Literature Review. *Journal of Diverse Medical Research: Medicine.* 2025; 2 (9): 454–463. doi:10.33005/jdiversemedres.v2i9.215.
12. Chen X., Chen J., Yin Q., Hou M. [et al.] Causal relationship between gastroesophageal reflux disease and 7 types of hernias: A bidirectional Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore).* 2025; 104 (36): e44251. doi:10.1097/MD.00000000000044251.
13. Wang Y., Li G.W., Zhu S.L., Xu T.T. [et al.] NMDAR2B/PKA/CREB signaling pathway contributes to esophageal neuropathic pain in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2025; 31 (11): 98974. doi:10.3748/wjg.v31.i11.98974.
14. Li Y., Wang L., Yang D. Zhang G. [et al.] Esophageal chemical clearance and mucosa integrity values in refractory gastroesophageal reflux disease patients with different esophageal dynamics. *Scand J Gastroenterol.* 2023; 58 (4): 322-330. doi: 10.1080/00365521.2022.2132534.
15. Jiang G., Cong Y., Zhou F. Analysis of Esophageal Motility and Reflux Characteristics in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease with or Without Extraesophageal Symptoms. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2022; 33 (4): 280-285. doi: 10.5152/tjg.2022.201040.
16. Koeda M., Momma E., Tanabe T., Kitasako Yu. [et al.] Differences in salivary secretion and epidermal growth factor concentrations in mild reflux esophagitis and non-erosive reflux disease. *Esophagus.* 2023; 20 (2): 317-324. doi:10.1007/s10388-022-00966-x.
17. Сабитова Г.А., Абеуова Б.А., Аширматова И.Б., Жиренбаева А.М. Симптом изжоги у пациентов с ГЭРБ и без ГЭРБ по результатам анкетирования GERD-HRQL. *In the World of Science and Education.* 2024; 2: 124-133. doi: <https://doi.org/10.24412/3007-8946-2024-1503-124-133> / Sabitova G.A., Abeuova B.A., Ashirmatova I.B., Zhirenbaeva A.M. Heartburn symptom in patients with and without GERD according to the results of the GERD-HRQL questionnaire. *In the World of Science and Education.* 2024; 2: 124-133 (In Russian) <https://doi.org/10.24412/3007-8946-2024-1503-124-133>.
18. Yuan S., Larsson S.C. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *European Journal of Epidemiology.* 2022; 37 (7): 747-754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z.

19. Hegazy Y.K., Pomenti S.F., Jodorkovsky D., Freedberg D.E., Katzka D.A. Positional effects on gastric pressures and esophagogastric pressure gradients in patients with gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus*. 2025; 38 (4): doaf053. doi:10.1093/dote/doaf053.
20. Alwhaibi M. Anxiety and Depression and Health-Related Quality of Life in Adults with Gastroesophageal Reflux Disease: A Population-Based Study. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (19): 2637. doi:10.3390/healthcare11192637.
21. Fatimah L.S., Wikart D.B., Lee Y.Y. Prevalence and Determinants of Gastroesophageal Reflux Disease in a Regional Indonesian Hospital Gastroesophageal Reflux Disease: Patterns and Risk Factors in a West Java Hospital Setting. *The Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2024; 25 (2): 148-154. doi:10.24871/2522024329.
22. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и эндокринология. *Клиническая патофизиология*. 2023; 29 (3): 11-22. / Poletaev A.B. Immunophysiology and endocrinology. *Clinical pathophysiology*. 2023; 29 (3): 11-22. (In Russian).
23. Соловьева М.А., Селезнева Н.М., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В. и др. Анализ этиологических аспектов рефрактерной гастроэзофагорефлюксной болезни. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2025; 4 (154). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.117> / Solovieva M.A., Selezneva N.M., Mosina L.M., Chegodaeva L.V. [et al.] Analysis of the etiological aspects of refractory gastroesophageal reflux disease. *International Research Journal*. 2025; 4 (154) (In Russian) <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.117>.
24. Михалева Л.М., Масленикина К.С., Науменко М.С., Гушин М.Ю., Конюкова А.К. Патогенез и морфологическая диагностика ГЭРБ, НЭРБ и пищевода Барретта. *Клиническая эндоскопия*. 2025; 67 (2): 51-67. <https://doi.org/10.31146/2415-7813-endo-67-2-51-67> / Mikhaleva L.M., Maslennikina K.S., Naumenko M.S., Gushchin M.Yu., Konyukova A.K. Pathogenesis and histological diagnostics of gerd, nerd and barrett's esophagus. *Filin's Clinical endoscopy*. 2025; 67 (2): 51-67 (In Russian) <https://doi.org/10.31146/2415-7813-endo-67-2-51-67>.
25. Труханов А.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А., Пономарев А.Б. и др. Клинико-морфологические особенности и функциональные показатели у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (8): 627-634. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203299> / Trukhmanov A.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., Ponomarev A.B. et al. Clinical and morphological features and functional indicators in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Therapeutic archive*. 2025; 97 (8): 627-634 (In Russian) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203299>.
26. Сторонова, О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (3): 90-98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98> / Storonova, O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A. The role of duodenogastroesophageal reflux in the progression of gastroesophageal reflux disease: from esophagitis to adenocarcinoma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2024; 34 (3): 90-98 (In Russian) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>.
27. Маев И.В., Ткачева О.Н., Машарова А.А., Андреев Д.Н., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в пожилом возрасте: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2025; 19 (15): 48-57. <https://doi.org/10.21518/ms2025-415> / Maev I.V., Tkacheva O.N., Masharova A.A., Andreev D.N. et al. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: current state of the problem. *Medical Council*. 2025; 19 (15): 48-57 (In Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-415>.
28. Janovičová L, Holániová D, Vlková B, Celec P. Pre-Analytical Factors Affecting Extracellular DNA in Saliva. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14 (3): 249. doi:10.3390/diagnostics14030249.
29. Иванова Е.Д., Белоусова В.С., Скоробогатова О.В., Богомазова И.М., и др. Митохондриальные болезни: причины и пути решения проблемы (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2023; 10 (4): 243-251. doi: <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>. / Ivanova E.D., Belousova V.S., Skorobogatova O.V., Bogomazova I.M., et al. Mitochondrial diseases: causes and solutions (literature review) // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2023; 10 (4): 243-251 (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>.
30. Голубенко М.В., Пузырёв В.П. Вольности генома: инсерции фрагментов митохондриальной ДНК в ядерный геном. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024; 28 (5): 467-475. <https://doi.org/10.18699/vjgb-24-53>. / Golubenko M.V., Puzyrev V.P. Genome liberties: insertions of mitochondrial DNA fragments into the nuclear genome. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024; 28 (5): 467-475 (In Russian). <https://doi.org/10.18699/vjgb-24-53>.
31. Шабанов Д.И., Востроилова Г.А., Михайлов Е.В., Сыромятников М.Ю. и др. Исследование влияния митомидина на уровень повреждений митохондриальной ДНК у мышей in vivo. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2023; 2 (23): 12-23. <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2023.2.12> / Shabanov D.I., Vostroilova G.A., Mikhailov E.V., Syromyatnikov M.Yu. et al. Study of the effect of mitomycin on the level of mitochondrial DNA damage in mice in vivo. *Veterinary Pharmacological Bulletin*. 2023; 2 (23): 12-23 (In Russian) <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2023.2.12>.
32. Киреева В.В., Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Усольцев Ю.К. и др. Роль митохондриальной ДНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2022; 103 (3): 455-466. <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-455>. / Kireeva V.V., Lepekhova S.A., Inozemtsev P.O., Usoltsev Yu.K. et al. The role of mitochondrial DNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022; 103 (3): 455-466 (In Russian) <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-455>.
33. Тлиашинова И.А., Садыкова Р.Н., Мингазова Э.Н. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть I). *Ремедиум*. 2022; 26 (3): 199-204. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00160-7). / Tliashinova I.A., Sadykova R.N., Mingazova E.N. Reproductive technologies in solving the problems of infertility of the population (Part I). *REMEDIUM*. 2022; 26 (3): 199-204 (In Russian) [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00160-7).
34. Джулай Т.Е., Машкина Е.В., Зубкова Д.Д. Особенности клинических проявлений рефлюксного синдрома у лиц молодого возраста и поведенческие факторы риска развития ГЭРБ. *Тверской медицинский журнал*. 2022; 3: 58-62 / Dzhulai T.E., Mashkina E.V., Zubkova D.D. Features of clinical manifestations of reflux syndrome in young people and behavioral risk factors for the development of GERD. *Tver Medical Journal*. 2022; 3: 58-62.
35. Filograna R., Mennuni M., Alsina D., Larsson N.G. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? *FEBS Lett*. 2021; 595 (8): 976-1002. doi:10.1002/1873-3468.14021.
36. Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Захарчук Н.В. и др. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; 1 (87):10-16. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-10-16> / Nevzorova V.A., Chertok V.M., Brodskaya T.A., Zaharchuk N.V. et al. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal*. 2022; 1 (87):10-16 (In Russian) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-10-16>.
37. Qi R., Sammler E., Gonzalez-Hunt C.P., Barraza I. et al. A blood-based marker of mitochondrial DNA damage in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2023; 15 (711): eabo1557. doi:10.1126/scitranslmed.abo1557.
38. Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В., Цвингер С.М., Морозова Е.И. Генетический полиморфизм интерлейкинов 10 и 12В у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (10): 94-98. doi:10.17116/profmed20212410194 / Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V., Zwinger S.M., Morozova E.I. Genetic polymorphism of interleukins 10 and 12 B in patients with gastroesophageal reflux disease. *Preventive medicine*. 2021; 24 (10): 94-98 (In Russian) doi:10.17116/profmed20212410194.
39. Picos A., Vulturar R., Picos A., Chis A. et al. Interleukin-1A and interleukin-1B gene polymorphisms in gastroesophageal reflux disease. *Exp Ther Med*. 2020; 20 (4): 3394-3398. doi:10.3892/etm.2020.9030.
40. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (8): 1443-1451. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
41. de Vries D.R., ter Linde J.J., van Herwaarden M.A., Smout A.J., Samsom M. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (2): 281-285. doi:10.1038/ajg.2008.139.
42. Patel A., Hasak S., Nix B.D., Sayuk G.S. et al. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (2): 289-297. doi:10.1111/apt.14414.
43. Argyrou A., Legaki E., Koutsierimpas C., Gazouli M. et al. Polymorphisms of the BARX1 and ADAMTS17 Locus Genes in Individuals with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019; 25 (3): 436-441. doi:10.5056/jnm18183.
44. Bonfiglio F., Hysi P.G., Ek W., Karhunen V. [et al.] A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29 (2): 10.1111/nmo.12923. doi:10.1111/nmo.12923.
45. Moons L.M., Kusters J.G., Bultman E., Kuipers E.J. et al. Barrett's oesophagus is characterized by a predominantly humoral inflammatory response. *J Pathol*. 2005; 207 (3): 269-276. doi:10.1002/path.1847.
46. Cheung W.Y., Zhai R., Kulke M.H., Heist R.S. et al. Epidermal growth factor A61G gene

polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk. *Carcinogenesis*. 2009; 30 (8): 1363-1367. doi:10.1093/carcin/bgp126.

47. Lam C., Liu W.F., Bel R.D., Chan K., et al. Polymorphisms of the FOXP1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus*. 2017; 30 (2): 1-7. doi:10.1111/dote.12456.

48. Cheung W.Y., Zhai R., Bradbury P., Hopkins J. et al. Single nucleotide polymorphisms

in the matrix metalloproteinase gene family and the frequency and duration of gastroesophageal reflux disease influence the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2012; 131 (11): 2478-2486. doi:10.1002/ijc.27541.

49. O'Farrell N.J., Feighery R., Picardo S.L., Lynam-Lennon N. et al. Changes in mitochondrial stability during the progression of the Barrett's esophagus disease sequence. *BMC Cancer*. 2016; 16: 497. doi:10.1186/s12885-016-2544-2.

50. Lee S., Han M.J., Lee K.S., Back S.Ch. et al. Frequent occurrence of mitochondrial DNA mutations in Barrett's metaplasia without the presence of dysplasia. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37571. doi:10.1371/journal.pone.0037571.

51. Upadhyay R., Jain M., Kumar S., Chand Ghoshal U., Mittal B. Role of mitochondrial DNA 4977-bp deletions in esophageal cancer susceptibility and prognosis in a northern Indian population. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009; 195 (2): 175-178. doi:10.1016/j.cancergencyto.2009.06.017.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Вклад авторов.** Чижков П.А. – сбор и обработка материала, написание текста; Калаев В.Н. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

**Сведения об авторах.** ФБГОУ ВО «Воронежский государственный университет»: **Чижков Павел Андреевич** – аспирант по специальности 1.5.7 – Генетика, [qooleer@yandex.ru](mailto:qooleer@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>, **Калаев Владислав Николаевич** – д-р биол. наук, проф., зав. кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>.

**Поступила:** 08.02.2026 / **Принята к публикации:** 26.03.2026

DOI 10.25789/YMJ.2026.94.23

УДК 616.98:[612.017.11:575.174]



## Клиническое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях (обзор литературы)

К.Р. Винокурова, С.И. Малов

ФБГОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия

**Аннотация.** Врожденный иммунитет является первой линией защиты организма от патогенов, и его генетическая вариабельность может существенно определять индивидуальную предрасположенность либо устойчивость к инфекциям. Цель исследования: изучить роль однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов врожденного иммунитета и их влияние на развитие и течение вирусных инфекций. Это особенно актуально в свете роста числа инфекционных заболеваний и необходимости разработки новых методов их профилактики и терапии. Исследование выявило значительную связь определенных ОНП в генах толл-подобных рецепторов, цитокинов и других компонентов врожденного иммунитета с предрасположенностью и резистентностью к вирусным заболеваниям. Некоторые полиморфизмы ассоциированы с высоким риском инфицирования, более тяжелым течением инфекций, снижением эффективности иммунного ответа и повышенным риском осложнений. Полученные результаты подчеркивают важность изучения данной проблемы для понимания индивидуальных особенностей реакции организма на инфекционные агенты.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы, врожденный иммунитет, вирусные инфекции

**Abstract.** Innate immunity is the body's first line of defense against pathogens, and its genetic variability can significantly determine individual susceptibility to infections. The aim of this review is to investigate the role of single nucleotide polymorphisms responsible for innate immunity and their impact on the development and course of viral infections. This is especially relevant given the increasing incidence of infectious diseases and the need to develop new methods for their prevention and treatment. Furthermore, identifying genetic risk factors facilitates the development of personalized medicine and improved treatment outcomes. The study revealed a significant association between certain single nucleotide polymorphisms in the genes encoding toll-like receptors, cytokines (interleukins, interferons), and other components of innate immunity and predisposition and resistance to viral diseases. Some polymorphisms are associated with a higher risk of infection, more severe infections, reduced effectiveness of the immune response, and an increased risk of complications. The obtained results highlight the importance of studying this issue to understand individual differences in the body's response to infectious agents. The study highlights the need for further research into genetic predisposition to infections and the potential use of genetic markers to assess risk and optimize treatment strategies.

**Keywords:** single nucleotide polymorphisms, innate immunity, viral infections

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Винокурова К.Р., Малов С.И. Клиническое значение однонуклеотидных полиморфизмов генов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях (обзор литературы). Якутский медицинский журнал. 2026. 94(2): 104-109. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.94.23>