

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ГЕНА FUT2 С
ИНФИЦИРОВАННОСТЬЮ HELICOBACTER PYLORI И
КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИИ**

Шрайнер Е.В.^{1,2}

Хавкин А.И.^{3,4}

Кох Н. В.^{1,2}

Климова А.С.²

Лифшиц Г. И.^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины

² Новосибирский государственный университет

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения РФ

⁴ медицинский институт Белгородского государственного исследовательского университета

**EXAMINING AN ASSOCIATION BETWEEN FUT2 GENE AND
HELICOBACTER PYLORI INFECTION RELATED TO CLINICAL
MANIFESTATIONS**

Shrayner E V.^{a,b},

Havkin A.I.^{c,d}

Kokh N. V.^{a,b}

Klimova A.S.^b

Lifshits G. I.^{a,b}

^aInstitute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS

^bNovosibirsk state university

^cThe Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health (Pedklin)

^dInstitute of medicine, Belgorod State University

Резюме. Целью исследования было изучение генетического локуса *rs602662 FUT2* со статусом инфицированности *H. pylori* и в развитии ассоциированных заболеваний (хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки).

Методы: В исследование включен 91 пациент, проведено разделение на две группы - «случай» и «контроль». Критерии включения в группу «случай»: диагноз «язвенная болезнь желудка или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», «хронический неатрофический гастрит»; положительный статус *H.pylori*. В группу контроля вошли пациенты, с эпизодическими жалобами на диспепсию при прохождении комплексного обследования, имеющие отрицательный статус *H. pylori*, а также не проходившие курсов элиминации *H. pylori* в анамнезе.

Исследование на наличие полиморфного локуса *rs602662* гена *FUT2* проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе "Real-Time CFX96 Touch". Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

Результаты: В основную группу включено 50 пациентов в возрасте от 21 до 50 лет, в контрольную группу вошел 41 пациент. Пациенты, инфицированные *H.pylori* чаще отмечали симптомы диспепсии – в 36%, по сравнению с группой контроля -9,7%. Наличие семейного анамнеза в основной группе по ассоциированным заболеваниям имело значимое отличие, $\chi^2=4,97$, $p<0,05$.

Для оценки вклада генотипа локуса *rs602662* гена *FUT2* в риск возникновения клинических проявлений при инфицированности *H. pylori* основная группа была разделена на подгруппы. В распределении аллелей в данных группах выявлены статистически значимые различия. Аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве аллеля «А» (генотипы

FUT2 GENE ASSOCIATION

A/A и G/A против G/G) иметь клинические симптомы при положительном статусе *H. pylori* составило 0.175 (C.I.=[0.049-0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$).

Заключение:

1. Не выявлено ассоциативной связи аллелей и генотипов локуса rs602662 гена FUT2 со статусом инфицированности *H. pylori*.

2. Носительстве аллеля «А» имеют значимую ассоциативную связь с отсутствием клинических симптомов у пациентов с положительным статусом инфицированности *H. pylori* 0.175 (C.I.=[0.049-0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, rs602662, FUT2, диспепсия, хронический гастрит, персонализированная медицина.

Abstract. The aim of the study was to examine an association of the rs602662 FUT2 genetic locus with the status of *H. pylori* infection and development of related diseases (chronic gastritis, gastric ulcer and 12 duodenal ulcer).

Methods: The study included 91 patients, divided into two groups - "case" and "control". Criteria for the "case" group enrollment: diagnosis of gastric or duodenal ulcer, chronic non-atrophic gastritis; positive test for *H. pylori*.

The "control" group included patients with episodic complaints of dyspepsia while undergoing a comprehensive examination, with negative test for *H. pylori*, as well as having no history of former therapy on *H. pylori* elimination.

The study for the presence of the polymorphic locus rs602662 of the FUT2 gene was carried out by the standard TaqMan PCR method on a Real-Time CFX96 Touch amplifier. The follow-up period was 6 months.

Results: The main group included 50 patients aged 21 to 50 years, the control group – 41 patients. Patients infected with *H. pylori* more often noticed symptoms of dyspepsia - in 36%, compared with the control group - 9.7%. A family history of associated diseases in the main group was significantly differed, $\chi^2 = 4.97$, $p < 0.05$.

To assess the contribution of the *rs602662* locus genotype in *FUT2* gene to the risk of clinically manifested *H. pylori* infection, the main group was divided into subgroups. In the distribution of alleles in these groups, significant differences were revealed.

Allele "A" has a protective effect regarding the onset of clinical symptoms of dyspepsia. The odds ratio (OR) with the carriage of allele "A" (genotypes A / A and G / A versus G / G) to have clinical symptoms with a positive *H. pylori* status was 0.175 (CI = [0.049-0.625] $\chi^2 = 7.79$ $p = 0.0053$).

Conclusion:

1. No association of alleles and genotypes of the *rs602662* locus of the *FUT2* gene with the status of *H. pylori* infection was revealed.

2. Carriage of allele "A" have a significant association with the absence of clinical symptoms in patients with a positive status of *H. pylori* infection, OR 0.175 (CI = [0.049-0.625] $\chi^2 = 7.79$ $p = 0.0053$).

Key words: *Helicobacter pylori*, *rs602662*, *FUT2*, dyspepsia, chronic gastritis, personalized medicine.

1 Колонизация *H. pylori* вызывает гуморальные и клеточные иммунные ответы со
2 стороны организма человека. Несмотря на перистальтическое движение
3 кишечного тракта и движение химуса, бактерия устанавливает прочное
4 взаимодействие с эпителиальными поверхностями. Прикрепление бактерий на
5 поверхности эпителия представляет собой взаимодействие между молекулами
6 рецептора на поверхности клетки-хозяина и молекулами адгезина,
7 обнаруженными в оболочке бактериальной клетки [2].

8 На начальном этапе после попадания в желудок *H. pylori*, быстро двигаясь при
9 помощи жгутиков, преодолевает защитный слой слизи, связывается с клеточной
10 мембраной и колонизирует слизистую оболочку желудка [4]. Для проникновения
11 к своему месту обитания - в слой пристеночной слизи, бактерия связывается с
12 антигеном системы Льюиса (антиген Le-b), используя находящийся на ее
13 поверхности адгезин-связывающий антиген - адгезин *babA* [9]. Это
14 взаимодействие является первым и важным этапом патогенности, связанной с *H.*
15 *pylori*, при этом штаммы с пониженной экспрессией *babA*, по-видимому,
16 являются менее вирулентными [2, 9].

17 В исследовании Borén T., Falk P. в 1993г показано, что прикрепление *H. pylori* к
18 эпителию желудка зависит от антигенов группы крови. Далее была установлена
19 взаимосвязь между антигенами Льюиса и антигенами системы группы крови
20 АВН, которые имеют общий предшественник антиген Н [2]. Льюис-антигены
21 содержатся в эпителиальных клетках желудка и в слизи, защищающей
22 слизистую оболочку. Иммуногистохимический анализ ткани желудочно-
23 кишечного тракта с использованием Fut2-нокаутной мышшиной модели показал,
24 что экспрессия структуры Leb антигена зависит от фермента α -(1,2)-
25 фукозилтрансферазы кодируемого геном FUT2 (Галактозид-2-альфа-L-
26 фукозилтрансфераза 2), и идентифицировал муцин MUC5AC (Mucin 5AC,
27 Oligomeric Mucus/Gel-Forming) в качестве молекулы-носителя структуры Le-b
28 [8].

FUT2 GENE ASSOCIATION

29 Существуют три варианта антигенов системы Льюиса Le-a и Le-c Le-b, их
30 разнообразие связано с вариантом активности фермента FUT2. Патогенез
31 инфицирования *H. pylori* и дальнейшего повреждения слизистой оболочки
32 желудка, связан с взаимодействием BabA-адгезина именно с антигеном Le-b.

33 Ген FUT2, расположен на хромосоме 19. В гене существуют функциональные
34 аллели, влияющие на активность кодируемого фермента, в результате чего
35 выделяют «секреторов» и «несекреторов» FUT2. Вариант rs602662 влияет на
36 статус FUT2 и секрецию Льюис антигенов в эпителиальных клетках желез ЖКТ,
37 секреторным является аллель «G», а аллель «A» – не функциональный. Генотип
38 A/A rs602662 связан с появлением антигенов Le-a и Le-c, генотипы G/A и G/G-
39 антиген Le-b. [2, 9].

40 В целом заражение *H. pylori* зависит от многих факторов среды: вирулентности,
41 состояние слизистой оболочки, сопутствующих заболеваний, генетических
42 факторов – последние изучены мало и представляют интерес в отношении
43 возможности развития методов персонализированной медицины.

44 Цель данной работы заключается в исследовании ассоциации генетического
45 локуса rs602662 FUT2 со статусом инфицированности *H. pylori* и в развитии
46 ассоциированных заболеваний (хронического гастрита, язвенной болезни
47 желудка и 12-перстной кишки).

48 Методы и материалы

49 В исследование включены 91 пациента клиники отдела ЦНМТ ИХБФМ СО РАН,
50 Новосибирск, обратившиеся к гастроэнтерологу на прием. Протокол
51 исследования был одобрено локальным этическим комитетом ЦНМТ (Протокол
52 №01 от 12.10.2018 года). Перед началом анкетирования пациент был осведомлен
53 о целях и задачах исследования, о роли его в данном исследовании. В
54 исследовании использовалась индивидуальная анкета, составленная на основе
55 объективных данных осмотра, данных анамнеза пациента и его генетической

FUT2 GENE ASSOCIATION

56 предрасположенности к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной
57 кишки, раку желудка.

58 Критериями включения являются: возраст от 18 до 50 лет; подписанное
59 информированное согласие; наличие данных исследований: кал на антиген к
60 *Helicobacter pylori*, видеогастродуоденоскопия (ВГДС), данных «гастропанели».

61 Критерии исключения: возраст <18 лет и >50 лет; злоупотребление алкоголем
62 или наркотическими средствами; злоупотребление НПВС в анамнезе;
63 декомпенсация хронических заболеваний, ВИЧ.

64 Пациенты разделены на две группы.

65 Критерии включения в группу «случай»: диагноз «язвенная болезнь желудка или
66 язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», «хронический неатрофический
67 гастрит»; положительный статус *H.pylori* (кал на антиген Hp или результаты
68 цитологии ВГДС).

69 В группу контроля вошли пациенты, с эпизодическими жалобами на диспепсию
70 при прохождении комплексного обследования, имеющие отрицательный статус
71 антигена к *H. pylori* в кале и IgG в крови, а также не проходившие курсов
72 элиминации *H. pylori* в анамнезе.

73 Исследование на наличие полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 проводили
74 стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе "Real-Time CFX96 Touch"
75 в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Результаты проведённой
76 ПЦР были интерпретированы с помощью программного обеспечения "CFX
77 Maestro для расширенного статистического анализа данных".

78 Статистическая обработка данных

79 Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного
80 пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением
81 рассчитывали M – медиану и 25-й и 75-й квартили (Q25:Q75).

82 Значимость различий качественных характеристик оценивали с использованием
83 критерия χ^2 и одностороннего точного критерия Фишера. Сравнение двух
84 независимых групп по признаку с непараметрическим распределением
85 проводили методом Манна-Уитни.

86 Расчет соблюдения равновесия Харди-Вайнберга и соотношения шансов (OR)
87 производился с помощью на сайте Института генетики человека (Мюнхен,
88 Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) с помощью
89 программы DeFinetti. Данные считались статистически значимыми при р-
90 достигнутый уровень значимости <0.05 .

91 **Результаты и обсуждение**

92 В основную группу включено 50 пациентов в возрасте от 21 до 50 лет, в
93 контрольную группу вошел 41 пациент в возрасте от 21 до 50 лет. Медиана
94 возраста в основной группе 31 год, в контрольной 35 лет. По полу в основной
95 группе женщин было 76% из 50 больных, в контрольной 78% из 41 больных.

96 Наличие жалоб на момент анкетирования в группах «случай» и «контроль»
97 существенно отличалась: из 50 пациентов с наличием инфицированности *H. pylori*
98 симптомы диспепсии отмечали 36% пациентов (18/50); в группе контроля
99 данный синдром был отмечен у 9,7% пациентов (4/41). Закономерно наличие
100 связи между инфицированностью *H. pylori* и развитием клинической
101 симптоматики - уровень статистической значимости различий (χ^2 с поправкой
102 Йетса=7,08, $p < 0.01$).

103 В группе «случай» из 18 пациентов постпрандиальный дистресс-синдром
104 (ППДС) был у 10 человек, синдром боли в эпигастрии (СБЭ) у 8 человек; в
105 группе контроля ППДС отмечен у 1 человека, СБЭ у 3 человек. По ППДС между
106 группами уровень статистической значимости различий (точный двусторонний
107 критерий Фишера равен 0,01094, $p < 0.05$), в отличие от пациентов с СБЭ (точный
108 двусторонний критерий Фишера равен 0,333, $p > 0.05$). Для установления более

FUT2 GENE ASSOCIATION

109 точной корреляции требуются группы с включением большего количества
110 человек.

111 Наличие семейного анамнеза в группах показало уровень статистической
112 значимости различий: в основной группе 16 человек (32%) из 50 больных
113 отмечали, что у ближайших кровных родственников в анамнезе есть рак желудка
114 или язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки; в группе контроля
115 данные наследственности были отмечены у 5 пациентов (12%) из 4, уровень
116 статистической значимости различий ($\chi^2=4,97$, $p<0,05$).

117 Группы не отличались по количеству курильщиков и пациентов отмечавших
118 выраженное воздействие стрессовых факторов. Положительный статус курения
119 отмечен у 1 пациента из 50 в основной группе и у 2 пациентов из 41 пациента в
120 группе контроля (χ^2 с поправкой Йетса=0,09, $p>0.5$). Выраженный стресс
121 отмечали 4 пациента в основной группе и 2 пациента из группы контроля (χ^2 с
122 поправкой Йетса=0,15, $p>0.5$).

123 По результатам анамнестического анализа выявлено, что у пациентов с *H.pylori*
124 уровень статистической значимости различий отмечается по отягощенной
125 наследственности и клиническим проявлениям, что согласуется с известным в
126 настоящее время постулатом о том, что заражение бактерией происходит внутри
127 семьи. В отношении клинических проявлений диспепсии на сегодняшний день
128 нет четкой связи клинических проявлений и бактерии *H.pylori*. В то время как
129 полиморфизм гена GN- β 3 CC может нарушать чувствительность рецепторов к
130 нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка и
131 опорожнение желудка [1]

132 Для оценки ассоциации генотипа локуса rs602662 гена FUT2 со статусом
133 инфицированности *H. pylori* было проведено генотипирование образцов ДНК
134 пациентов из основной группы и группы контроля. Распределение частот
135 генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга (Табл. 1).

FUT2 GENE ASSOCIATION

136 Табл. 1. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса
137 rs602662 гена FUT2 в группах «случай» и «контроль».

138 По изложенным результатам не наблюдается ассоциативной связи генотипов и
139 аллелей гена FUT2 (G/G, G/A, A/A) с инфицированностью *H. pylori*. Не выявлен
140 уровень статистической значимости различий между распределением генотипов
141 и аллелей в выборках основной и контрольной групп.

142 Отношение шансов (OR) иметь положительный статус инфицированности *H.*
143 *pylori* у носителей аллеля «G» локуса rs602662 гена FUT2 составило 1.053,
144 C.I.= $[0.567-1.953]$, $\chi^2=0.03$, $p=0.87$. Полиморфизм rs602662 гена FUT2 не
145 является прогностическими для *H. pylori*-позитивной серологии в нашем
146 исследовании.

147 В работе, выполненной при исследовании пациентов жителей Португалии [9]
148 генотип, ассоциированный с функциональным вариантом FUT2 был фактором
149 риска как статуса инфицированности *H. Pylori*, так и более выраженными
150 клиническими проявлениями.

151 В другом исследовании получены противоположенные результаты об
152 отсутствии связи ассоциации генотипа секретора FUT2 *H.pylori* [10]. В работе
153 статус секретора определяли по генотипу локуса rs601338 FUT2, который
154 находится в сильном неравновесии по сцеплению с исследуемым нами rs602662.

155 Для оценки вклада генотипа локуса rs602662 гена FUT2 в риск возникновения
156 клинических проявлений при инфицированности *H. pylori* основная группа была
157 разделена на подгруппы «1» и «2». Подгруппа «1» с положительным статусом *H.*
158 *pylori* и наличием клинических проявлений –18 пациентов, подгруппа «2» с
159 положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений –32 пациента.
160 Распределение частот генотипов в подгруппах соответствовало закону Харди-
161 Вайнберга (табл. 2).

162 Табл. 2. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса
163 rs602662 гена FUT2 в подгруппе «1» (с положительным статусом *H. pylori* и
164 наличием клинических проявлений) и подгруппе «2» (с положительным
165 статусом *H. pylori* без клинических проявлений).

166 В распределении аллелей в данных группах выявлены статистически значимые
167 различия. Аллель «А» имеет протективное действие в отношении возникновения
168 клинических симптомов диспепсии. Отношение шансов (OR) при носительстве
169 аллеля «А» (генотипы А/А и G/A против G/G) иметь клинические симптомы при
170 положительном статусе *H. Pylori* составило 0.175 (C.I.=[0.049-0.625] $\chi^2=7.79$
171 $p=0.0053$). Мы полагаем, что это можно объяснить тем, что наличие аллеля «А»
172 не препятствует проникновению *H. Pylori* в организм, но создает
173 неблагоприятные условия для проникновения в слой пристеночной слизи. Таким
174 образом дальнейшая персистенция микроорганизма и появлению клинических
175 симптомов у таких пациентов минимально.

176 По данным базы частот аллелей и генотипов «Gnomad»
177 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) примерно 80% населения в мире являются
178 носителем функционального аллеля «G» rs602662, при этом существуют
179 различия популяционных частот.

180 В Восточной Азии 100% населения являются носителями функционального
181 аллеля «G», что может говорить о высоком проценте инфицированности и
182 распространенности гастроэнтерологических патологий. В Южной Азии и
183 Европейских странах на долю функционального аллеля «G» приходится 72% и
184 53%, соответственно [9].

185 По нашим данным, учитывая, что мы не наблюдали статистически значимых
186 различий частот аллелей rs602662 в группах, процент функционального аллеля
187 «G» составил 66,4% на основании исследования генотипа 91 пациента.

FUT2 GENE ASSOCIATION

188 Секреторный статус FUT2 опосредованно через различия в профиле
189 гликопротеинов влияет по-разному на восприимчивость к ряду инфекций
190 в исследованиях. Так фенотип «секретора» FUT2 (аллель G) ассоциирован с
191 восприимчивостью к вирусным инфекциям, включая грипп и норовирус, а также
192 *H. pylori* [5]. «Несекреторный» фенотип FUT2 (аллель A) ассоциирован с
193 восприимчивостью к бактериальным патогенами, включая *Streptococcus*
194 *pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Salmonella*
195 *Typhimurium* [6]. Эта дихотомия в восприимчивости также отражается на
196 склонности к хроническим многофакторным заболеваниям. Так хронический
197 панкреатит (на основании измерения α -амилазы в крови) был ассоциирован с
198 несекреторным фенотипом [14]. В исследовании полногеномного анализа
199 ассоциаций (GWAs) с уровнем витамина B12 в плазме крови локус rs602662 был
200 топовым SNP ($p = 2.83 \times 10^{-20}$). Присутствие аллеля «A» в среднем было связано
201 с увеличением концентрации витамина B12 в плазме на 44.2 пг/мл [13], что
202 объяснялось меньшей частотой мальабсорбции из-за хронических
203 воспалительных заболеваний ЖКТ у носителей аллеля «A».

204 Выводы:

- 205 1. Не выявлено ассоциативной связи аллелей и генотипов локуса rs602662
206 гена FUT2 со статусом инфицированности *H. pylori*.
- 207 2. Носительстве аллеля «A» (генотипы A/A и G/A против G/G) имеют
208 значимую ассоциативную связь с отсутствием клинических симптомов у
209 пациентов с положительным статусом инфицированности *H. pylori* 0.175
210 (C.I.=[0.049-0.625] $\chi^2=7.79$ $p=0.0053$). Это необходимо учитывать при курации
211 пациентов с данным генотипом, так как они с большей вероятностью будут
212 иметь стертую клиническую картину или не иметь ее совсем, что затруднит
213 выявление *H.pylori*.

214 **Источник финансирования.** работа выполнена в рамках бюджетной темы

- 215 ИХБФМ СО РАН «Развитие методов персонализированной медицины»
- 216 **Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных
- 217 конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ТАБЛИЦЫ

Табл. 1. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs602662 гена FUT2 в группах «случай» и «контроль».

Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of the rs602662 polymorphic locus of the FUT2 gene in the case and control groups.

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа «случай»	23 (46)	21 (42)	6 (12)	67 (67)	33 (33)	p=0.72
Группа «контроль»	16 (39)	22 (53,7)	3 (7,3)	54 (65,9)	28 (34,1)	p=0.22

Табл. 2. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs602662* гена *FUT2* в подгруппе «1» (с положительным статусом *H. pylori* и наличием клинических проявлений) и подгруппе «2» (с положительным статусом *H. pylori* без клинических проявлений).

Table 2 Frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus *rs602662* of the *FUT2* gene in subgroup "1" (with a positive *H. pylori* status and the presence of clinical manifestations) and subgroup "2" (with a positive status of *H. pylori* without clinical manifestations).

Подгруппа	Частота встречаемости генотипов (чел (%))			Частота встречаемости аллеля (чел (%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, p (Pearson)
	G/G	G/A	A/A	G	A	
1	13 (72,2)	4 (22,2)	1 (0,6)	30 (83,3)	6 (16,6)	p=0.39
2	10 (31,3)	17 (53,1)	5 (15,6)	38 (57,8)	27 (42,2)	p=0.61

МЕТАДААННЫЕ

Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией (на русском и английском языках).

Шрайнер Е.В., врач гастроэнтеролог, педиатр, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Новосибирского Государственного Университета, научный сотрудник института химической биологии и фундаментальной медицины, тел. +79833002205, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>, sch704@icloud.com

Shrayner E V, PhD, gastroenterologist, pediatrician, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of Novosibirsk State University, researcher of the institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, tel. +79833002205, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>, sch704@icloud.com

- Название учреждения, где работает ответственный автор (в русском и официально принятом английском вариантах).

Новосибирский Государственный Университет

- Институт химической биологии и фундаментальной медицины **Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)**
Institution - Novosibirsk State University (630090, Novosibirsk, 1 Pirogova st., Russian Federation)
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS (630090, Novosibirsk, 8 Lavrentiev Avenue, Russian Federation)

- Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса (на русском и английском языках).

630090 г Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

630090, Novosibirsk, 8 Lavrentiev Avenue, Russian Federation

- Телефон, факс (с указанием кода страны и города), e-mail.

+7983 300 2205, schreinerrev@gmail.com

- Фамилия и инициалы остальных соавторов, их ученые степени, ученые звания, должности

Кох Наталья Викторовна врач генетик, н.с. института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета Новосибирского Государственного Университета

Лифшиц Галина Израилевна д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН проф. кафедры внутренних болезней Новосибирского Государственного Университета.

- Полное название статьи, направляемой в редакцию.

Исследование ассоциации гена FUT2 с инфицированностью *Helicobacter pylori* и клиническими проявлениями инфекции

- Количество страниц текста- 10 страниц, количество рисунков, количество таблиц -2.
- Указать, для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальная.
- Дата отправления работы -16.08.2020.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Название статьи:

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ГЕНА FUT2 С ИНФИЦИРОВАННОСТЬЮ
HELICOBACTER PYLORI И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
ИНФЕКЦИИ

EXAMINING AN ASSOCIATION BETWEEN FUT2 GENE AND
HELICOBACTER PYLORI INFECTION RELATED TO CLINICAL
MANIFESTATIONS

• Фамилия и инициалы остальных соавторов, их ученые степени, ученые звания, должности. (полностью, на русском и английском языках);

Кох Наталья Викторовна врач генетик, н.с. института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета Новосибирского Государственного Университета

Лифшиц Галина Израилевна д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН проф. кафедры внутренних болезней Новосибирского Государственного Университета.

Kokh N. V. Geneticists, researcher of the institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, Voronina E.N., PhD, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, ORCID: 0000-0002-3405-6980, voronina_l@mail.ru

G. I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, Professor of the Department of Internal Medicine, NSU, ORCID:0000-0001-9048-7710
gl62@mail.ru

- подразделение и учреждение, в котором выполнялась работа (В случае, если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, то последние нумеруются по порядку, начиная с единицы, и соответствующая цифра размещается после фамилии автора, представляющего данное учреждение. Для маркировки авторов в англоязычной части статьи вместо цифр используются латинские буквы (a, b, c, d и т.д.));

Институт химической биологии и фундаментальной медицины¹

Новосибирский государственный университет²

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS^a

Novosibirsk state university^b

- сокращенное название статьи для верхнего колонтитула (не более 35 символов, включая пробелы и знаки препинания) (на русском и английском языках);

Ассоциация гена FUT2

- не менее 6 ключевых слов на русском и английском языках (на русском и английском языках);

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, rs602662, FUT2, диспепсия, хронический гастрит, персонализированная медицина.

Key words: dyspepsia, chronic gastritis, personalized medicine

- адрес для переписки с указанием телефона, номера факса и адреса e-mail

+7 983 300 22 05, schreinerev@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017. Т.27, №1. С. 50-61. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 2017, vol. 27, no.1, pp. 50-61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61. (In Russ)]
2. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol.*, 2017, vol. 21, no. 23, p.4158–4169. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4158
3. Azevedo M., Eriksson S., Mendes N., Serpa J., Figueiredo C., Resende L.P., Ruvoën-Clouet N., Haas R., Borén T., Pendu J. L., David L. Infection by Helicobacter pylori expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. *J. Pathol.*, 2008, vol. 215, no. 3, p.308-316. doi: 10.1002/path.2363
4. Bugaytsova J.A., Chernov Y.A., Gideonsson P., Henriksson S., Mendez M., Sjöström R., Mahdavi J., Shevtsova A., Ilver D., Moonens K., P Quintana-Hayashi M., Moskalenko R., Aisenbrey C., Bylund G., Schmidt A., Åberg A., Brännström K., Königer V., Vikström S., Rakhimova L., Hofer A., Ögren J., Liu H., Goldman M. D., Whitmire J.M., Ådén J., Younson J., Kelly C. G., Gilman R. H., Chowdhury A., Mukhopadhyay A. K., Nair G.B., Papadakos K.S., Martinez-Gonzalez B., Sgouras D.N., Engstrand L., Unemo M., Danielsson D., Suerbaum S., Oscarson S., Morozova-Roche L. A., Olofsson A., Gröbner G., Holgerson J., Esberg A., Strömberg N., Landström M., Eldridge A.

FUT2 GENE ASSOCIATION

M., Chromy B. A., Hansen L. M., Solnick J. V., Lindén S. K., Haas R., Dubois A., Merrell D. S., Schedin S., Remaut H., Arnqvist A., Berg D. E., Borén T. Adaption of *Helicobacter pylori* to Chronic Infection and Gastric Disease by pH-Responsive BabA-Mediated Adherence- Cell. *Host Microbe*, 2017 vol. 8, no. 21, p. 376–389. doi: [10.1016/j.chom.2017.02.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.013)

5. Currier R.L., Payne D.C., Staat M.A., Selvarangan R., Shirley S H., Halasa N., Boom J. A., Englund J. A., Szilagyi P. G., Harrison C. J., Klein E. J., Weinberg G. A., Wikswow M. E., Parashar U., Vinje J., Morrow A. L. Innate susceptibility to norovirus infections influenced by FUT2 genotype in a United States pediatric population. *Clin. Infect. Dis.* 2015, vol. 60, p.1631–1638. doi:[10.1093/cid/civ165](https://doi.org/10.1093/cid/civ165)

6. Goto Y., Obata T., Kunisawa J., Sato S., Ivanov I. I., Lamichhane A., Takeyama N., Kamioka M., Sakamoto M., Matsuki T., Setoyama H., Imaoka A., Uematsu S., Akira S., Domino S. E., Kulig P., Becher B., Renauld J.-C., Sasakawa C., Umesaki Y., Benno Y., Kiyono H. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*, 2014, vol.345, p. 1254009 doi:[10.1126/science.1254009](https://doi.org/10.1126/science.1254009)

7. B.Lu, M. Li. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5660–5665. doi: [10.3748/wjg.v20.i19.5660](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5660)

8. Magalhaes A., Rossez Y., Robbe-Masselot C., Maes E., Gomes J., Shevtsova A., Bugaytsova J., Borén T., Reis C. A. Muc5ac gastric mucin glycosylation is shaped by FUT2 activity and functionally impacts *Helicobacter pylori* binding. *Sci Rep.*, 2016, vol.6, art.no. 25575. doi:[10.1038/srep25575](https://doi.org/10.1038/srep25575)

9. Nell S., Kennemanna L., Schwarz S., Suerbaum S. Dynamics of Lewis b Binding and Sequence Variation of the babA Adhesin Gene during Chronic *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *mBio*, 2014, vol. 5, no.6, p. e02281-14. doi:[10.1128/mBio.02281-14](https://doi.org/10.1128/mBio.02281-14)

FUT2 GENE ASSOCIATION

10. Oussalah A., Besseau C., Chery C., Jeannesson E., Guéant-Rodriguez R-M., Anello G., Bosco P., Elia M., Romano A., Bronowicki J-P., Gerard P., Paoli J., Avogbe P. H., Chabi N., Sanni A., Amouzou E., Peyrin-Biroulet L., Guéant J-L. Helicobacter pylori serologic status has no influence on the association between fucosyltransferase 2 polymorphism (FUT2 461 G->A) and vitamin B-12 in Europe and West Africa. *Am J Clin Nutr*, 2012, vol. 95, no.2, p. 514-521. doi: [10.3945/ajcn.111.016410](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.016410)
11. Plummer M., Franceschi S., Vignat J., Forman D., de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer.*, 2015, vol.136, p. 487–490. doi:[10.1002/ijc.28999](https://doi.org/10.1002/ijc.28999)
12. Sugano K. , Tack J., Kuipers E.J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015, vol.64, no.9, p.1353-67. doi: [10.1136/gutjnl-2015-309252](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252)
13. Tanaka T., Scheet P., Giusti B., Bandinelli S., Piras M. G., Usala G., Lai S., Mulas A., Corsi A. M., Vestrini A., Sofi F., Gori A. M., Abbate R., Guralnik J., Singleton A., Abecasis G. R., Schlessinger D., Uda M., Ferrucci L. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet.*, 2009, vol. 84, no. 4, p.477-482. doi: [10.1016/j.ajhg.2009.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.02.011)
14. Weiss F.U., Schurmann C., Guenther A., Ernst F., Teumer A., Mayerle J., Simon P., Völzke H., Radke D., Greinacher A., Kuehn J-P., Zenker M., Völker U., Homuth G., Lerch M. M. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut*. 2015, vol. 64, p. 646–656. doi: [10.1136/gutjnl-2014-306930](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306930)