



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 1
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 1

Научная статья
УДК 616.329-002
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-4>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

Альбина Александровна Жилина¹, Наталья Викторовна Ларева², Светлана Матвеевна Цвингер^{3✉}

¹⁻³Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

¹albina1228@yandex.ru

²larevanv@mail.ru

^{3✉}tsvinger_s_m@mail.ru

Аннотация. Изучена прогностическая роль полиморфизмов генов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12 β и GNB β 3, в развитии ГЭРБ у жителей Забайкальского края. Для исследования было отобрано 139 человек, из них 79 пациентов с ГЭРБ (30 мужчин и 49 женщин) и 60 лиц группы контроля (28 мужчин и 32 женщины), медиана и межквартильный интервал возраста составили 43 (33; 57) и 44 (37; 54) лет, соответственно. Контрольную группу составили лица, не имеющие клинических и инструментальных признаков ГЭРБ, без тяжелой сопутствующей патологии. В образцах крови пациентов обследуемых групп определялись полиморфные варианты генов ИЛ-1 β в положениях T511C и T31C, бета 3-субъединицы G-белка (GNB β 3) C825T, ИЛ-10 G1082A и ИЛ-12 β A1188C. Значимых ассоциаций частоты ГЭРБ с изучаемыми полиморфизмами обнаружено не было. Для определения независимых факторов риска развития ГЭРБ проведен бинарный логистический регрессионный анализ. По результатам разработана модель прогнозирования развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, согласно которой генотипы G1082A ИЛ-10 и C825T GNB β 3 могут быть рассмотрены как дополнительные предикторы развития заболевания у жителей Забайкальского края.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, генетические предикторы, цитокины, G-белок

Для цитирования: Жилина А.А. Генетические предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, С.М. Цвингер // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 23-28. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-4>.

GENETIC PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN RESIDENTS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

Albina A. Zhilina¹, Natalya V. Lareva², Svetlana M. Tsvinger^{3✉}

¹⁻³Chita State Medical Academy, Chita, Russia

¹albina1228@yandex.ru

²larevanv@mail.ru

^{3✉}tsvinger_s_m@mail.ru

Abstract. The prognostic role of polymorphisms of the IL-1 β , IL-10, IL-12 β and GNB β 3 genes in the development of GERD in residents of the Trans-Baikal Territory was studied. 139 people were selected for the study, including 79 patients with GERD (30 men and 49 women) and 60 control group individuals (28 men and 32 women), the median and interquartile age interval were 43 (33; 57) and 44 (37; 54) years, respectively. The control group consisted of individuals who do not have clinical and instrumental signs of GERD, without severe concomitant pathology. Polymorphic variants of the IL-1 β genes at the T511C and T31C positions, beta 3 subunits of the G-protein (GNB β 3) C825T, IL-10 G1082A and IL-12 β A1188C were determined in the blood samples of patients of the examined groups. No significant associations of the GERD frequency with the studied polymorphisms were found. To determine the independent risk factors for the development of GERD, a binary logistic regression analysis was performed. Based on the results, a model for predicting the development of gastroesophageal reflux disease was developed, according to which the genotypes G1082A IL 10 and C825T GNB β 3 can be considered as additional predictors of the development of the disease in residents of the Trans-Baikal Territory.



Keywords: gastroesophageal reflux disease, genetic predictors, cytokines, G-protein

For citation: Zhilina A.A. Genetic Predictors of the Development of Gastroesophageal Reflux Disease in Residents of the Trans-Baikal Territory / A.A. Zhilina, N.V. Lareva, S.M. Tsvinger // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 1. – С. 23-28. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-4>.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения и характеризуется существенным снижением качества жизни и работоспособности [1]. Согласно современным представлениям, развитие ГЭРБ обусловлено двумя основными механизмами: патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом и недостаточностью запирающего механизма кардии [4]. Кислое содержимое желудка, а также желчные кислоты и ферменты из двенадцатиперстной кишки в результате дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса достигают слизистой оболочки пищевода. Несостоятельность кардии приводит к снижению пищевого клиренса и уменьшению резистентности слизистой оболочки пищевода. Реакция пациента на заброс в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого является результатом передачи сенсорных сигналов. Ключевым модулятором сигналинга служат гетеротримерные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки (G-белки, GPCR) и сопряженные с ними каннабиноидные рецепторы

двух типов [15]. Вследствие частого и длительного контакта рефлюксата со слизистой оболочкой развиваются воспалительные изменения, эрозии и язвы. Воспалительный процесс в слизистой пищевода протекает с обязательным участием провоспалительных медиаторов, и в первую очередь – интерлейкина-1 (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-12 (ИЛ-12 β) [3]. Реализации вышеописанных механизмов способствует ряд внешних и внутренних факторов, таких как стресс, ожирение, курение, прием некоторых лекарственных препаратов, наличие хронической инфекции [1]. В настоящее время активно изучается генетическая обусловленность ГЭРБ [16]. В связи с этим представляется целесообразным проведение генетического исследования с определением полиморфных вариантов генов GPCR, ИЛ-1 β , ИЛ-10 и ИЛ-12 β у пациентов с ГЭРБ.

Цель исследования – оценка прогностической роли полиморфизмов генов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12 β и GNB β 3, в развитии ГЭРБ у жителей Забайкальского края.

Материалы и методы

В исследование включено 139 человек, из них 79 пациентов с ГЭРБ (30 мужчин и 49 женщин) и 60 лиц группы контроля (28 мужчин и 32 женщины), медиана и межквартильный интервал возраста составили 43 (33; 57) и 44 (37; 54) лет, соответственно. Группы были сопоставимы по половому и возрастному признаку. Диагноз «ГЭРБ» устанавливался с учетом данных опросника GerdQ (клинически значимым считали 8 и более баллов) и/или наличия изменений слизистой оболочки пищевода при проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта и/или выявлении патологических кислых, слабокислых или слабощелочных рефлюксов при 24-часовой рН-импедансометрии. С целью выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) пациентам проводилось рентгеноскопия пищевода и желудка.

Контрольную группу составили лица, не имеющие клинических и инструментальных признаков ГЭРБ, без тяжелой сопутствующей патологии, которые были охарактеризованы как практически здоровые.

Все респонденты, принявшие участие в исследовании, заполняли дополнительный опросник с указанием этнической принадлежности и охарактеризовали себя как европеоиды, проживающие на территории Забайкальского края не менее трех поколений. Дополнительно у пациентов с ГЭРБ оценивалась частота употребления алкоголя и кофе, наличие факта курения. При проведении опроса о частоте употребления алкоголя были приняты за единицу алкоголя 200 мл

вина, 500 мл пива, 50 г водки не реже 1 раза в 2 недели [1]. Регулярный прием кофе признан у респондентов, употребляющих напиток ежедневно. Регулярно курящими считались лица, выкурившие не менее 1 сигареты в день на протяжении 30 дней, предшествующих опросу.

Участники перед проведением исследования подписали информированное добровольное согласие.

С целью проведения генетического исследования выполнялся забор венозной крови, в полученных образцах определялись полиморфные варианты генов ИЛ-1 β в положении T511C и T31C, бета 3-субъединицы G-белка (GNB β 3) C825T, ИЛ-10 G1082A и ИЛ-12 β A1188C. Генотипирование полиморфных локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Материалом для генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3 % агарном геле с добавлением бромистого этидия с ультрафиолетовой детекцией. В работе использовались стандартные наборы для исследуемых SNP научно-производственной фирмы «Литех» (Москва).

Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения РФ.



Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)». Нормальность распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности отвергалась, в связи с чем, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25 %; 75 %)). Для сравнения значений численных характеристик групп использовали критерий Манна-Уитни. Значимость различий распределения генотипов оценивали с использованием критерия χ^2 -квadrat Пирсона (χ^2), отношения шансов с учетом из 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех случаях. Связь с независимыми переменными (факторами риска) оценивали при помощи бинарной логистической регрессии. Диагностическая ценность разрабо-

танной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. Статическую обработку данных, осуществляли с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Cation, license No. Z125-3301-14, США) [2, 3, 14].

Оценка отклонения распределений генотипов изученного полиморфного локуса от распределения Харди-Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия χ^2 -квadrat Пирсона. В расчетах использована онлайн-программа «Hardy-Weinberg equilibrium calculator».

В работе соблюдались этические принципы Хельсинской декларации. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, протокол № 83, от 22.10.2016 г.

Результаты и обсуждение

Распределение частот полиморфизма генов T31C ИЛ-1 β и T511C ИЛ-1 β , G1082A ИЛ-10, A1188C ИЛ-12 β и C825T GNB β 3 в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга, $p > 0,05$.

При изучении генотипов полиморфных локусов ИЛ-1 β у пациентов с ГЭРБ и в группе контроля установлено, что генотип C31C ИЛ-1 β чаще наблюдался у практически здоровых лиц (OR=0,302 ДИ 95 % 0,088-1,034), в то время как распространение полиморфного локуса T511C ИЛ-1 β не отличалось в изучаемых группах. Генотип G1082G ИЛ10 чаще встречался в контрольной группе (OR=0,379 ДИ 95 % 0,190-0,759), в отличие от генотипа A1082A (OR=9,189 ДИ 95 % 2,050-41,195). При изучении полиморфных локусов A1188C ИЛ-12 β и C825T GNB β 3 не установлено статистически значимых различий в распространенности генотипов между группами пациентов с ГЭРБ и контролем. Таким образом, значимых ассоциаций частоты ГЭРБ с изучаемыми полиморфизмами обнаружено не было (табл. 1).

Для определения независимых факторов риска развития ГЭРБ проведен бинарный логистический регрессионный анализ. Наряду с изучаемыми генетическими маркерами в модели рассматривались известные традиционные факторы риска развития рефлюкса, такие как ожирение, курение, употребление кофе, алкоголя. По данным анализа установлено, что полиморфизмы генов ИЛ-10 (G1082A) и GNB β 3 (C825T) способны выступать как дополнительные факторы риска развития ГЭРБ (табл. 2). Значение данных факторов были включены в уравнение логистической регрессии. Следует отметить, что при добавлении в формулу логистической регрессии значения полиморфных генотипов ИЛ-1 β (T31C), ИЛ-1 β (T511C) и ИЛ-12 β (A1188C), площадь подкривой увеличивалась с 0,630 до 0,71, p менее 0,001.

Таблица 1 – Распространенность генотипов интерлейкинов 1 β , 10, 12 и β 3-субъединицы G-белка у пациентов с ГЭРБ и группе контроля

Генотипы	Пациенты с ГЭРБ n (%)	Контрольная группа n (%)	p
ИЛ-1 β (T31C)			
T/T	35 (44)	27 (45)	0,938
T/C	40 (51)	24 (40)	0,213
C/C	4 (5)	9 (15)	0,046
ИЛ-1 β (T511C)			
T/T	16 (20)	8 (13)	0,494
T/C	34 (43)	30 (50)	0,383
C/C	29 (37)	22 (37)	0,201
ИЛ-10 (G1082A)			
G/G	35 (44)	41 (67)	0,006
G/A	25 (32)	17 (30)	0,753
A/A	19 (24)	2 (3)	0,0008
ИЛ-12 (A1188C)			
A/A	42 (52)	37 (61)	0,334
A/C	34 (44)	22 (37)	0,469
C/C	3 (4)	1 (2)	0,455
GNB β 3 (C825T)			
C/C	50 (63)	31 (52)	0,251
C/T	19 (24)	20 (34)	0,238
T/T	10 (13)	8 (14)	0,922

Примечание. n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости.

Таблица 2 – Коэффициенты регрессии в модели прогнозирования развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Показатель	beta	Среднеквадратичная ошибка	p
ИЛ-10 (G1082A)	1,609	0,451	менее 0,0001
GNB β 3 (C825T)	-0,965	0,422	0,022
ИЛ-1 β (T31C)	-0,593	0,409	0,147
ИЛ-1 β (T511C)	-0,420	0,381	0,270
ИЛ-12 β (A1188C)	0,499	0,431	0,247
Константа	1,027	0,705	0,145

Разработанная модель прогнозирования развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отражена в уравнении логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{(1 + e^{-(1,0 + (-0,9 * Gen1) + 1,6 * Gen2)})},$$

где: y – значение зависимой переменной, e – основание натурального логарифма (2,72); 1,0 – значение константы логистической регрессии; -0,9, 1,6 – нестандартизованные коэффициенты beta; Gen1 – полиморфные варианты гена GNB $\beta 3$ (C825T), Gen2 – полиморфные варианты гена ИЛ-10 (G1082A).

Данная модель обладает хорошей прогностической значимостью (AUC=0,711, 95 % ДИ 0,620-0,802, $p < 0,0001$; стандартная ошибка 0,046) (рисунок).

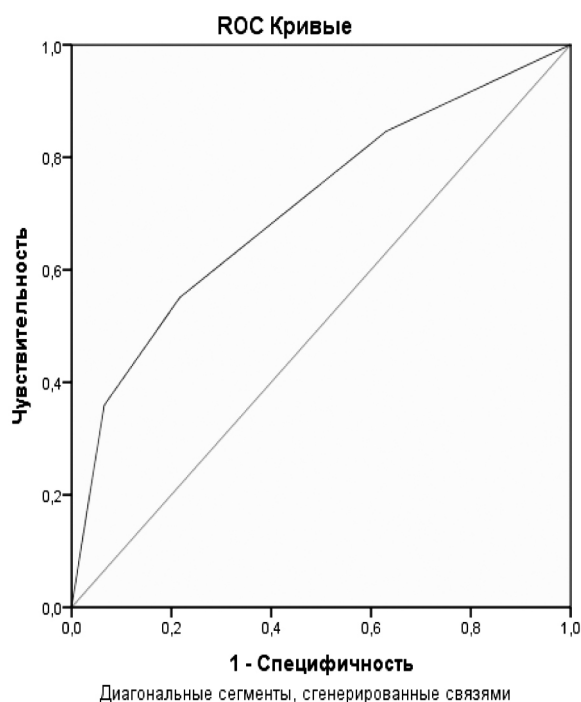


Рис. ROC-кривая модели прогноза развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края

Известно, что повышение сывороточного уровня ИЛ-1 β прямо коррелирует с частотой рефлюксов и рецидивами ГЭРБ [11]. Впервые роль полиморфного локуса T511C ИЛ-1 β в развитии ГЭРБ была описана Koivurova, et al. в 2003 году. Авторами установлено, что генотип T511T ИЛ-1 β чаще регистрировался у пациентов с эзофагитом, по сравнению с группой контроля, однако данные не достигли статистически значимых различий [13]. Позже в ряде исследований было показано, что аллель ИЛ-1 β 511T и генотип T511T ассоциированы с низким риском развития ГЭРБ [5, 6, 7]. В метаанализе, проведенном на восьми исследованиях, со 1119 пациентами с ГЭРБ не выявлено определенных ассоциаций между полиморфизмом генов ИЛ-1 β C511T и риском развития заболевания [20]. В нашем исследовании мы не получили различий в распространенности полиморфного локуса C511T ИЛ-1 β , равно как и не получили статистически

значимых показателей при проведении регрессионного анализа, однако чувствительность и специфичность прогностической модели возросла при учете данного полиморфного локуса.

Изучение полиморфного локуса C31T ИЛ-1 β показало, что генотип C31C ИЛ-1 β чаще наблюдается у лиц без признаков ГЭРБ [17]. Мы получили аналогичные данные.

Имеются единичные публикации, посвященные изучению роли полиморфизма генов ИЛ-10 у пациентов с ГЭРБ. Учеными из Индии (2008 г.) установлено, что генотип A1082A ИЛ-10 является потенциальным фактором риска развития заболевания и его осложнений [8]. В нашем исследовании данный полиморфизм также показал хорошую статистическую значимость в виде фактора риска развития заболевания и был включен в модель прогнозирования.

Роль полиморфизма гена A1188C ИЛ-12 β в литературе описывается как предиктор развития онкологического процесса, и обсуждается возможность его использования в виде биомаркера рака пищевода [18, 19]. В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий в распространенности полиморфных вариантов данного генотипа между пациентами с ГЭРБ и контролем.

Обсуждается роль повышенной передачи сенсорных сигналов как механизма развития симптомов ГЭРБ [9]. Гетеротримерные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки (G-белки) служат для передачи сигналов от обширного набора рецепторов к эффекторным системам, включая ионные каналы и ферменты, которые изменяют скорость производства, высвобождения или деградации внутриклеточных вторичных мессенджеров [10]. Теоретической предпосылкой роли полиморфизма гена GNB $\beta 3$ 825 C/T стало предположение, что висцеральная гиперчувствительность участвует в формировании симптомов рефлюкса. Рецепторы, способные связываться с G-белком, опосредуют реакцию на кислоту, нейротрансмиттеры и гуморальные факторы, модулирующие сенсорную функцию пищевода [12]. В исследовании D.R. de Vries и соавт. (2009 г.), в котором приняло участие 363 пациента с ГЭРБ и 373 респондента группы контроля, было показано, что генотип C/T был более распространен у пациентов с ГЭРБ по сравнению с группой контроля, аллель 825T ассоциировался с повышенным восприятием рефлюкса. Связь аллеля 825T с симптомами заболевания была показана и в более поздней работе, однако генетическая изменчивость GNB $\beta 3$ не зависела от уровня кислотности в пищеводе [1]. В нашем исследовании генотип T825C GNB $\beta 3$ являлся предиктором развития заболевания и был включен в модель прогнозирования.

Таким образом, согласно полученной модели прогнозирования, генотипы G1082A ИЛ-10 и C825T GNB $\beta 3$ могут быть рассмотрены как дополнительные предикторы развития заболевания у жителей Забайкальского края. Данный факт свидетельствует о необходимости продолжать исследования в этом направлении.



Список источников

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 38-41.
2. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 151-163.
3. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 177-190.
4. Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29 (1). – Р. 7-16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>.
5. Akçil G., Doğan İ., Cengiz M., Engin E.D., Doğan M., Ünal S., et al. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease // Turk J Gastroenterol. – 2014. – № 25 (1). – P. 81-85.
6. Ando T., El-Omar E.M., Goto Y., Nobata K., Watanabe O., Maeda O., et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy // Gut. – 2006. – № 55 (2). – P. 158-164.
7. Chourasia D., Ghoshal U.C. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease: what role do Helicobacter pylori and host genetic factors play? // Trop Gastroenterol. – 2008. – № 29 (1). – P. 13-19.
8. Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S., Mittal B., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: The presence of IL-1B511*T/IL-1RN*1 (T1) haplotype may protect against the disease // Am J Gastroenterol. – 2009. – № 104 (11). – P. 2704-2713.
9. De Vries D.R., Ter Linde J.J., Van Herwaarden M.A., et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) // Am J Gastroenterol. – 2009. – № 104 (2). – P. 281-5. doi: 10.1038/ajg.2008.139.
10. Hollmann M.W., Strumper D., Herroeder S., et al. Receptors, G proteins, and their interactions // Anesthesiology. – 2005. – № 103 (5). – P. 1066-78. doi: 10.1097/0000542-200511000-00022.
11. Isomoto H., Wang A.P., Nishi Y., Matsumoto A., Shikuwa S., Mizuta Y., et al. Interleukin 8 and 1 beta and RANTES levels in esophageal mucosa predict recurrence of endoscopynegative gastroesophageal reflux disease // Hepatogastroenterol. – 2008. – № 55 (82-83). – P. 482-485.
12. Jiang D., Huang D., Cai W., et al. G protein beta 3(GNB3) C825T polymorphism and irritable bowel syndrome susceptibility: an updated meta-analysis based on eleven case-control studies // Oncotarget. – 2017. – № 9 (2). – P. 2770-2781. doi: 10.18632/oncotarget.23449.
13. Koivurova O.P., Karhukorpi J.M.J., Joensuu E.T., Koistinen P.O., Valtonen J.M., Karttunen T.J., et al. IL-1 RN 2/2 genotype and simultaneous carriage of genotypes IL-1 RN 2/2 and IL-1 beta-511 T/T associated with oesophagitis in Helicobacter pylori-negative patients // Scand J Gastroenterol. – 2003. – № 38 (12). – P. 1217-1222.
14. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the «Statistical Analyses and Methods in the Published Literature» or the SAMPL Guidelines // International journal of nursing studies advances // 2015. – № 52 (1). – P. 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>.
15. Lee Y., Jo J., Chung H.Y., Pothoulakis C., Im E. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2016 Oct 1;311(4):G655-G666. doi: 10.1152/ajpgi.00294.2015. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27538961.
16. Patel A., Hasak S., Nix B.D., et al. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study // Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – № 47 (2). – P. 289-297. doi: 10.1111/apt.14414.
17. Queiroz D.M., Guerra J.B., Rocha G.A., Rocha A.M., Santos A., De Oliveira A.G., et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis // Gastroenterol. – 2004. – № 127 (1). – P. 73-79.
18. Shi X., Jia Y., Xie X., Li S. Single-nucleotide polymorphisms of the IL-12 gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects // Genes Genet Syst. – 2018. Feb. – № 10; 92 (4). – P. 173-187. <https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>.
19. Tao Y.P., Wang W.L., Li S.Y., Zhang J., Shi Q.Z., Zhao F., Zhao B.S. Associations between polymorphisms in IL-12A, IL-12B, IL-12Rβ1, IL-27 gene and serum levels of IL-12p40, IL-27p28 with esophageal cancer // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. Nov. – № 138 (11). – P. 1891-900. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1269-0>.
20. Xue M.M., Li J., Li W., Wang D.X. Association of interleukin-1B gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // Esophagus. – 2016. – № 13 (1). – P. 74-9.

References

1. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., Butov M.A., Eremina E.Yu., Zinchuk L.I., Tsukanov V.V. Results of the multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE) // Therapeutic Archive. – 2011. – № 1. – P. 38-41.



2. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package // *Transbaikal Medical Bulletin*. – 2020. – № 1. – P. 151-163.
3. Mudrov V.A. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package // *Transbaikal Medical Bulletin*. – 2020. – № 2. – P. 177-190.
4. Starostin B.D. Contemporary approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2019. – Vol. 29 (1). – P. 7-16. URL.: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16>.
5. Akçil G., Doğan İ., Cengiz M., Engin E.D., Doğan M., Ünal S., et al. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease // *Turk J Gastroenterol*. – 2014. – № 25 (1). – P. 81-85.
6. Ando T., El-Omar E.M., Goto Y., Nobata K., Watanabe O., Maeda O., et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy // *Gut*. – 2006. – № 55 (2). – P. 158-164.
7. Chourasia D., Ghoshal U.C. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease: what role do *Helicobacter pylori* and host genetic factors play? // *Trop Gastroenterol*. – 2008. – № 29 (1). – P. 13-19.
8. Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S., Mittal B., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: The presence of IL-1B511*T/IL-1RN*1 (T1) haplotype may protect against the disease // *Am J Gastroenterol*. – 2009. – № 104 (11). – P. 2704-2713.
9. De Vries D.R., Ter Linde J.J., Van Herwaarden M.A., et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) // *Am J Gastroenterol*. – 2009. – № 104 (2). – P. 281-5. doi: 10.1038/ajg.2008.139.
10. Hollmann M.W., Strumper D., Herroeder S., et al. Receptors, G proteins, and their interactions // *Anesthesiology*. – 2005. – № 103 (5). – P. 1066-78. doi: 10.1097/0000542-200511000-00022.
11. Isomoto H., Wang A.P., Nishi Y., Matsumoto A., Shikuwa S., Mizuta Y., et al. Interleukin 8 and 1 beta and RANTES levels in esophageal mucosa predict recurrence of endoscopynegative gastroesophageal reflux disease // *Hepato-gastroenterol*. – 2008. – № 55 (82-83). – P. 482-485.
12. Jiang D., Huang D., Cai W., et al. G protein beta 3(GNB3) C825T polymorphism and irritable bowel syndrome susceptibility: an updated meta-analysis based on eleven case-control studies // *Oncotarget*. – 2017. – № 9 (2). – P. 2770-2781. doi: 10.18632/oncotarget.23449.
13. Koivurova O.P., Karhukorpi J.M.J., Joensuu E.T., Koistinen P.O., Valtonen J.M., Karttunen T.J., et al. IL-1 RN 2/2 genotype and simultaneous carriage of genotypes IL-1 RN 2/2 and IL-1 beta-511 T/T associated with oesophagitis in *Helicobacter pylori*-negative patients // *Scand J Gastroenterol*. – 2003. – № 38 (12). – P. 1217-1222.
14. Lang T.A., Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the «Statistical Analyses and Methods in the Published Literature» or the SAMPL Guidelines // *International journal of nursing studies advances* // 2015. – № 52 (1). – P. 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>.
15. Lee Y., Jo J., Chung H.Y., Pothoulakis C., Im E. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2016 Oct 1;311(4):G655-G666. doi: 10.1152/ajpgi.00294.2015. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27538961.
16. Patel A., Hasak S., Nix B.D., et al. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2018. – № 47 (2). – P. 289-297. doi: 10.1111/apt.14414.
17. Queiroz D.M., Guerra J.B., Rocha G.A., Rocha A.M., Santos A., De Oliveira A.G., et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis // *Gastroenterol*. – 2004. – № 127 (1). – P. 73-79.
18. Shi X., Jia Y., Xie X., Li S. Single-nucleotide polymorphisms of the IL-12 gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects // *Genes Genet Syst*. – 2018. Feb. – № 10; 92 (4). – P. 173-187. <https://doi.org/10.1266/ggs.16-00024>.
19. Tao Y.P., Wang W.L., Li S.Y., Zhang J., Shi Q.Z., Zhao F., Zhao B.S. Associations between polymorphisms in IL-12A, IL-12B, IL-12Rβ1, IL-27 gene and serum levels of IL-12p40, IL-27p28 with esophageal cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2012. Nov. – № 138 (11). – P. 1891-900. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1269-0>.
20. Xue M.M., Li J., Li W., Wang D.X. Association of interleukin-1B gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // *Esophagus*. – 2016. – № 13 (1). – P. 74-9.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 11.01.2022.

The article was accepted for publication 11.01.2022.