

# СОЧЕТАННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ И ПЕПСИНОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Матвеева Л.В.<sup>1</sup>, Стенина М.А.<sup>2</sup>, Мосина Л.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Резюме.** Целью исследования стало определение концентраций цитокинов и пепсиногенов с выявлением наличия и силы взаимосвязи их изменений при обострении язвенной болезни желудка. Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых оценивали уровни про- и противовоспалительных цитокинов и пепсиногенов. Обнаружили ряд статистически значимых, патогенетически обоснованных корреляций, что позволяет рекомендовать их сочетанное определение для иммунодиагностики и индивидуальной коррекции проводимой терапии.

**Ключевые слова:** интерлейкин, интерферон, цитокины, пепсиноген, язва желудка

## Адрес для переписки:

Матвеева Любовь Васильевна  
к.м.н., доцент кафедры иммунологии,  
микробиологии и вирусологии  
медицинского института ФГБОУ ВПО  
«Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарёва»  
430032, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,  
ул. Ульянова, 26а.  
Тел.: 8 (8342) 35-25-16.  
Факс: 8 (8342) 32-19-83.  
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

## Авторы:

Матвеева Л.В. — к.м.н., доцент кафедры  
иммунологии, микробиологии и вирусологии  
медицинского института ФГБОУ ВПО  
«Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарёва», г. Саранск  
Стенина М.А. — д.м.н., профессор кафедры  
иммунологии медико-биологического  
факультета, главный научный сотрудник НИЛ  
экспериментальной и клинической иммунологии  
Российского национального исследовательского  
медицинского университета им. Н.И. Пирогова,  
Москва  
Мосина Л.М. — д.м.н., профессор кафедры  
госпитальной терапии медицинского института  
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный  
университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Поступила 07.02.2013

Отправлена на доработку 18.02.2013

Принята к печати 19.02.2013

# RELATED CHANGES OF SERUM CYTOKINES AND MARKERS OF THE SECRETORY ACTIVITY OF THE GASTRIC MUCOSA AT ULCEROUS PROCESS

Matveeva L.V.<sup>a</sup>, Stenina M.A.<sup>b</sup>, Mosina L.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> N.P. Ogarev Mordovsky State University, Saransk, Russian Federation

<sup>b</sup> N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The aim of the study was to determine the concentrations of cytokines and pepsinogen in identifying the presence and strength of their relationship with acute gastric ulcer. ELISA method in the serum of the subjects were evaluated levels pro- and antiinflammatory cytokines and pepsinogenes. Found a number of statistically significant, pathogenetic correlations that can be recommended for the combined determination of the immunodiagnostics and individual correction therapy. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 3, pp 289-292)

**Keywords:** interleukin, interferon, cytokine, pepsinogen, stomach ulcer

---

## Address for correspondence:

Matveeva Lyubov' V.  
PhD (Medicine), Associate Professor, Department  
of Immunology and Virology, Medical Institute,  
N.P. Ogarev Mordovsky State University  
430032, Russian Federation, Saransk, Ulyanova str.,  
26a.  
Phone: 7 (8342) 35-25-16.  
Fax: 7 (8342) 32-19-83.  
E-mail: MatveevaLjubovI@mail.ru

---

## Authors:

Matveeva L.V., PhD (Medicine), Associate Professor,  
Department of Immunology and Virology, Medical  
Institute, N.P. Ogarev Mordovsky State University,  
Saransk  
Stenina M.A., PhD, MD (Medicine), Professor,  
Department of Immunology, Faculty of Medicine  
and Biology, Chief Research Associate, Research  
Laboratory of Clinical and Experimental Immunology,  
N.I. Pirogov Russian Research Medical University,  
Moscow  
Mosina L.M., PhD, MD (Medicine), Professor,  
Department of Hospital Therapy, Medical Institute,  
N.P. Ogarev Mordovsky State University, Saransk

Received 07.02.2013

Revision received 18.02.2013

Accepted 19.02.2013

## Введение

В последние годы в Республике Мордовия наметилась неустойчивая тенденция к росту первичной заболеваемости язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки [9]. В 2009 г. количество лиц с впервые в жизни установленным диагнозом ЯБ по сравнению с 2005 г. увеличилось на 12,6%, составив 147,8 на 100000 населения, при снижении общероссийского показателя на 4,1% (103,1 на 100000 населения). Данная динамика указывает на необходимость корректирования диагностических алгоритмов. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) регулируется нейро-эндокринными и иммунными воздействиями. Установлено [4-6, 10], что изменения количества пепсиногенов (PG-I и PG-II) — неактивных проферментов пепсина, образующегося из них под действием соляной кислоты желудочного сока и расщепляющего белки — отражают развитие воспаления и атрофии СОЖ и могут быть опосредованы цитокиновыми реакциями. Сочетанное определение у больных ЯБ динамики цитокинового профиля и проферментов СОЖ с выявлением корреляционных зависимостей представляет несомненный научно-практический интерес.

**Цель исследования** — определить наличие и силу взаимосвязи концентраций цитокинов и пепсиногенов при обострении язвенной болезни желудка.

## Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, 2-часовая рН-метрия) обследование 42 пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Саранска с обострением язвенной болезни желудка (рН 1,0-2,1) (мужчины — 57,5%, женщины — 42,5%). Средний возраст больных составил  $52,5 \pm 10,1$  года, длительность заболевания —  $16,4 \pm 8,6$  года. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых добровольцев (мужчины — 53,3%, женщины — 46,7%, средний возраст —  $36,2 \pm 10,3$  года), подобранных по принципу случайной выборки, не имеющих на момент обследования клиничко-анамнестических и инструментальных признаков гастро- и иммунопатологии.

Кровь на обследование (5 мл) забиралась при получении информированного согласия утром натощак из локтевой вены в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при температуре 20-25 °С. Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в стерильные пробирки, образцы хранились при температуре не выше -20 °С до процедуры анализа. Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определяли уровни интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, интерферона (IFN)- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , туморнекротизирующего фактора (TNF)- $\alpha$ , PG-I, PG-II с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), следуя приложенным инструкциям.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере с использованием программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением средней арифме-

тической, средней ошибки средней арифметической. Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена —  $r_s$ , его статистическую значимость по степени вероятности —  $p$ . Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . В зависимости от знака (+) или (-) корреляция оценивалась как прямая или обратная соответственно. Сила взаимосвязи определялась по величине коэффициента  $r_s$ .

## Результаты и обсуждение

В контрольной группе при определении сывороточных концентраций цитокинов (ЦК) и пепсиногенов статистически значимые взаимосвязи не обнаружены. У обследуемых больных выявлена умеренная положительная корреляционная зависимость уровня ранних провоспалительных ЦК — IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  — и сывороточных концентраций маркеров секреторной активности СОЖ — PG-I и PG-II (табл. 1). Данная взаимосвязь согласуется со сложившимся мнением [4-6, 10], что количество PG-I и PG-II отражает динамику воспалительного процесса в СОЖ. Определены средней силы отрицательная корреляция уровня IL-2, медиатора пролиферации Т-клеток, дифференцировки цитотоксических лимфоцитов [8], и PG-I, маркера атрофии СОЖ, слабая обратная взаимосвязь концентраций IL-2 и PG-II, что согласуется с полученными ранее данными [4] об ассоциации низких уровней PG-I и PG-II с повышенным количеством CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> клеток. Умеренная отрицательная корреляция IL-17 и PG-I, PG-II у больных указывала на нарушение ферментативной функции и полиэтиологическое (действие герпесвирусов [3], *Helicobacter pylori*, ускоренная пролиферация желудочного эпителия с нарушением дифференцировки желез [6]) развитие атрофии СОЖ. Выявленную очень слабую незначимую обратную взаимосвязь количества IL-18 и пепсиногенов можно объяснить плеiotропностью исследуемого медиатора — наличием провоспалительных свойств и антагонистической активности относительно эффектов IL-1 $\beta$  [2]. У больных

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПЕПСИНОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА ( $r_s$ )**

Показатель	Пепсиноген-I	Пепсиноген-II
IL-1 $\beta$	+0,335; $p < 0,05^*$	+0,465; $p < 0,01$
IL-2	-0,566; $p < 0,01^{**}$	-0,199
IL-6	+0,415; $p < 0,01$	+0,314; $p < 0,05$
IL-8	+0,397; $p < 0,01$	+0,309; $p < 0,05$
IL-17	-0,423; $p < 0,01$	-0,315; $p < 0,05$
IL-18	-0,118	-0,167
IFN $\alpha$	-0,302; $p < 0,05$	-0,156
IFN $\gamma$	+0,257	+0,248
TNF $\alpha$	+0,419; $p < 0,01$	+0,446; $p < 0,01$

**Примечание.** \* — значимая корреляция, \*\* — высоко-значимая корреляция; сила взаимосвязи при  $r_s < 0,19$  — очень слабая,  $r_s = 0,2-0,29$  — слабая;  $r_s = 0,3-0,49$  — умеренная;  $r_s = 0,5-0,69$  — средняя,  $r_s > 0,7$  — сильная.

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ УРОВНЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПЕПСИНОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА ( $r_s$ )**

Показатель	Пепсиноген-1	Пепсиноген-2
IL-4	+0,305; $p < 0,05$	+0,341; $p < 0,05^*$
IL-10	+0,311; $p < 0,05$	+0,391; $p < 0,01^{**}$

**Примечание.** \* – значимая корреляция, \*\* – высокозначимая корреляция; сила взаимосвязи при  $r_s < 0,19$  – очень слабая,  $r_s = 0,2-0,29$  – слабая;  $r_s = 0,3-0,49$  – умеренная;  $r_s = 0,5-0,69$  – средняя,  $r_s > 0,7$  – сильная.

определилась умеренная отрицательная корреляция уровней  $IFN\alpha$  и PG-I, что указывало на участие первого в развитии язвенного процесса и атрофии СОЖ, возможно, за счет усиления экспрессии молекул адгезии, фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагов [8], а также антиангиогенного действия [7]. В свою очередь,  $IFN\gamma$  обнаружил слабую положительную взаимосвязь с PG-I и PG-II, подтверждающую участие данного ЦК в стимуляции пепси-

ногенообразования за счет активации G-клеток к продукции гастрина [6], в регенерации СОЖ путем ингибции апоптоза желудочного эпителия [11] и индукции пролиферации и дифференцировки миофибробластов [1]. Противовоспалительные ЦК показали прямую зависимость умеренной силы от количества пепсиногенов (табл. 2). Данная корреляция свидетельствует о позитивной роли IL-4 и IL-10 в полноценной репарации СОЖ [1].

## Заключение

При обострении язвенной болезни желудка у больных наблюдаются взаимосвязи сыровоточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов и пепсиногенов, что позволяет рекомендовать их сочетанное определение для иммунодиагностики и индивидуальной коррекции проводимой терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Союза инновационно-технологических центров России (договор Гранта № 18-11).

## Список литературы

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 9-18.
  2. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 59-65.
  3. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Новикова Л.В. Герпесвирусы и патология желудка // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 12. – С. 42-43.
  4. Меньшикова Е.А., Добродеева Л.К., Кривоногова О.В. Иммунологическая реактивность и содержание гастрина-17, пепсиногенов в периферической крови у жителей Севера // Вопросы экологической эндокринологии. – 2009. – № 7. – С. 11-14.
  5. Молчанова А.Р., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю. Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов // Новости «Вектор-Бест». – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 7-10.
  6. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. – М.: Анахарсис, 2009. – 328 с.
  7. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499-514.
  8. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
- Ссылки 9-11 см. в References (стр. 292). See References for numbers 9-11 at p. 292.

## References

1. Barinov E.F., Sulaeva O.N. Gastrointestinal myofibroblasts – role in regulation of physiological activity and repair of the gastrointestinal tract [Gastrointestinal myofibroblasts – a role in the regulation of physiological activity and repair of the gastrointestinal tract]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2010, no. 3, pp. 9-18.
2. Matveeva L.V., Mosina L.M. Role of cytokines of interleukin-1 family in gastric carcinogenesis [The role of interleukin-1 and associated cytokines in gastric carcinogenesis]. *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 11, pp. 59-65.
3. Matveeva L.V., Mosina L.M., Novikova L.V. Herpesviruses and pathology of the stomach [The Herpesviruses and pathology of the stomach]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii – Modern High Technologies*, 2010, no. 12, pp. 42-43.
4. Men'shikova E.A., Dobrodeeva L.K., Krivonogova O.V. Immunological reactivity and the content of gastrin-17, pepsinogen in the peripheral blood of residents Northern [Immune reactivity and the content of gastrin-17, pepsinogen in the peripheral blood of residents Northern]. *Voprosy ekologicheskoy endokrinologii – The Issues of Environmental Endocrinology*, 2009, no. 7, pp. 11-14.
5. Molchanova A.R., Sorokina N.N., Rukavishnikov M.Yu. Diagnostic value of integrated laboratory research pepsinogen [The diagnostic value of integrated laboratory research pepsinogen]. *Novosti "Vektor-Best" – News "Vektor-Best"*, 2010, vol. 56, no. 2, pp. 7-10.
6. Sokolova G.N., Potapova V.B. Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer [Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer]. *Moscow, Anakharsis – Anakharsis*, 2009. 328 p.
7. Freydlin I.S., Sheikin Yu.A. Endothelial cells as targets and producers of cytokines [Endothelial cells as targets and producers of cytokines]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 499-514.
8. Yarilin A.A. Immunology: textbook [Immunology]. *Moscow, GEOTAR-Media – GEOTAR-Media*, 2010. 752 p.
9. <http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>
10. Sipponen P., Härkönen M., Alanko A. Diagnosis of Atrophic Gastritis from a Serum Sample. *Clin. Lab.*, 2002, vol. 48, pp. 505-515.
11. Tu S.P., Quante M., Bhagat G., Takaishi S.  $IFN-\gamma$  inhibits gastric carcinogenesis by inducing epithelial cell autophagy and T-cell apoptosis. *Cancer Res.*, 2011, vol. 71, no. 12, pp. 4247-4259.