

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Матвеева Л.В.¹, Стенина М.А.², Мосина Л.М.¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме. Ульцерогенез слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является сложным многоэтапным процессом, фазы его контролируются взаимодействием и каскадной активацией про- и противовоспалительных цитокинов. В данном обзоре представлен анализ научных данных о влиянии цитокинов на язвенный и репаративный процессы, определен спектр их диагностических и терапевтических возможностей. Исследование цитокинового статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и, в ряде случаев, генов цитокинов позволит прогнозировать течение заболевания, эффективность базисной и эрадикационной терапии, проводить коррекцию лечения.

Ключевые слова: интерлейкин, интерферон, цитокины, язва желудка, *Helicobacter pylori*

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 15.01.2013

Принята к печати 29.01.2013

CYTOKINE REGULATION OF ULCEROGENESIS IN GASTRODUODENAL MUCOSA

Matveeva L.V.^a, Stenina M.A.^b, Mosina L.M.^a

^a N.P. Ogarev Mordovsky State University, Saransk, Russian Federation

^b N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Ulcerogenesis in gastroduodenal mucosa area is a complex multistep process. Its phases are controlled by interaction and activation of pro- and antiinflammatory cytokine cascade. Present review article summarizes scientific data on impact of cytokines upon ulcerative and reparatory processes, a variety of their diagnostic and therapeutic options is defined. Evaluation of cytokine status, or, in some cases, cytokine genotyping in patients with stomach and duodenal ulcers, may predict clinical course of the disease, as well as efficiency of basic and eradication therapy, correction of the treatment. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 2, pp 107-118)

Keywords: interleukin, interferon, cytokines, stomach ulcer, *Helicobacter pylori*

Address for correspondence (contact person):

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: MatveevaLjubov1@mail.ru

Received 15.01.2013
Accepted 29.01.2013

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

Введение

Ульцерогенез слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ) является сложным многоэтапным процессом, включающим полиэтиологическое развитие воспаления, атрофических изменений, кишечной метаплазии, дисплазии, приводящих в условиях иммунного дисбаланса к дефекту желудочного эпителия. Состояние СО определяется динамикой нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, среди которых важную роль играют цитокиновые реакции. Цитокины (ЦК) регулируют процессы пролиферации, дифференцировки, функциональной активности, апоптоза клеток, ангиогенез, осуществляют межклеточные и межсистемные взаимосвязи, определяют тип, силу и длительность иммунного ответа [5]. Механизм их действия реализуется через соединение со специфическими мембранными или растворимыми рецепторами. Фазы ульцерозного процесса – деструктивно-воспалительная и пролиферативно-регенераторная – контролируются взаимодействием и каскадной активацией цитокинов. В научной литературе приводятся разрозненные данные об изменениях ЦК, преимущественно ранних провоспалительных, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Состояние цитокинового статуса, СО ГДЗ, изменения микробиоценоза требуют более тщательного сопоставления для определения иммунопатогенетических механизмов ульцерогенеза.

Целью данного обзора явился углубленный анализ имеющихся научных данных о влиянии цитокинов на язвообразование слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с определением спектра их диагностических и терапевтических возможностей.

Желудочная микробиота

Микробный пейзаж СО ГДЗ относительно скуден и определяется ее морфофункциональным состоянием. По данным С.В. Афонской [2], высеваемость из желудочного сока различных видов микроорганизмов отмечается у пациентов с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в 78,9% случаев по сравнению с 75% случаев у здоровых лиц. При бактериологическом исследовании биоптатов СО ГДЗ микроорганизмы выделялись у 90% здоровых лиц [23] и 96,6% больных язвенной болезнью [21, 23]. У обследованных пациентов определялись представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Helicobacter*, *Eubacterium*, *Pseudomonas*, *Corinebacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*,

Clostridium, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Candida*, *Herpesvirus*. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при язвенной болезни выявлялась в 40-85% случаев [15, 23, 25].

Индукция цитокинового каскада инфекционными агентами

Установлено [15, 32], что при взаимодействии липополисахарида (LPS) клеточной стенки *H. pylori* с ламинином базальной мембраны эпителия желудка нарушается целостность эпителиального слоя с образованием микродефектов, что способствует инфильтрации СО ГДЗ иммунокомпетентными клетками. *H. pylori* индуцирует секрецию интерлейкина 8 (IL-8) эпителиоцитами СО ГДЗ и активированными макрофагами [7, 15]. Y. Yamaoka и соавт. [42] выявили ассоциацию между уровнем IL-8 и степенью обсемененности СО тела желудка *H. pylori*. Убедительно показано [16], что сывороточные концентрации IL-1 β , IL-8, интерферона γ (IFN γ), туморнекротизирующего фактора α (TNF α), противовоспалительного IL-4 у пациентов с высокопатогенным цитотоксин-ассоциированным белком (CagA) *H. pylori* превышают уровни соответствующих ЦК у пациентов с банальным штаммом *H. pylori* и у больных язвенной болезнью, не ассоциированной с *H. pylori*.

Усиление продукции IL-6 и IL-8 эндотелиальными клетками может индуцироваться полисахаридами микрокапсулы, компонентами клеточной стенки стафилококка и других бактерий, IL-6 – герпесвирусами разных типов [20].

Секретированный IL-8 стимулирует эндотелиальную адгезию нейтрофилов и экстравазацию за счет увеличения внутриклеточной концентрации Ca²⁺, приводит к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, лейкотриенов и активных кислородных радикалов, повреждающих СО [7, 14]. Рекрутированные нейтрофилы начинают продуцировать IL-1 β , IL-8, IFN α , TNF α , увеличивая уровень провоспалительных цитокинов в СО и поддерживая интенсивность противoinфекционного клеточного ответа [7]. Активированные моноциты и макрофаги секретируют и другие биологически активные вещества: IL-1 β , TNF α , IL-6, IFN α , IL-12, макрофагальные белки (MIP-1), моноцитарный хемотактический протеин (MCP), играя важную роль в развитии системного иммунного ответа, воспалительных изменений и регенерации СО ГДЗ [7, 15]. MCP-1 является хемоаттрактантом не только для моноцитов, но и для активированных Т-лимфоцитов, дендритных клеток, естественных киллеров, тучных клеток, модулируя в последних секрецию гистамина и лейкотриенов [20].

Имеются данные, что CagA *H. pylori* может активировать ядерный транскрипционный фактор κB (NF- κB), приводя к стимуляции провоспалительных сигналов и секреции IL-1 [19]. Инфекция *H. pylori* индуцирует повышенную выработку IL-1 β и IL-18 как в экспериментальных, так и в естественных условиях [19, 29]. Показано [35], что *H. pylori* влияет на уровни каспаз, необходимых для расщепления pro-IL-1 и pro-IL-18 в активные белки. IL-18 способствует выраженной инфильтрации СО ГДЗ моноцитами у *H. pylori*-инфицированных больных, блокирует активацию Th2-клеток, что сопровождается низким уровнем IL-4 в СО ГДЗ [35]. Н. Seino и соавт. [36] приводят экспериментальные данные об индукции IL-18 повреждения СО ГДЗ путем увеличения активности гистидиндекарбоксилазы и продукции гистамина. В эксперименте у мышей, дефицитных по гену IL-1 β , отмечались неспособность к клеточному иммунному ответу на антигены *H. pylori*, отсутствие воспалительных и метапластических изменений СО. У животных с нокаутом гена IL-18 наблюдался неконтролируемый избыточный Th17-иммунный ответ, способствующий прогрессированию патологического процесса [29].

Ранее [30] установлено, что IL-17 способствует развитию противоинфекционного ответа за счет индукции секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и привлечения в очаг нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. В свою очередь, клинически рецидивирующее течение герпетической инфекции, по-видимому, является следствием нарушения адаптивного иммунного ответа с поляризацией по Th2-пути и гиперпродукцией IL-4, IL-5, IL-13, иммуноглобулина Е (IgE) [22]. По данным В.Н. Нелюбина [11], при смешанном бактериально-вирусном инфицировании в биоптатах СО ГДЗ определяется высокая экспрессия мРНК цитокинов, направляющих иммунные реакции как по Th1-типу (IL-1 β , IL-2, IL-18, IFN γ , TNF α), так и по Th2-типу (IL-4, IL-6, IL-10).

По данным ряда авторов [14, 20], IL-1 индуцирует повышение на эндотелиоцитах экспрессии молекул адгезии (Е- и Р-селектинов, intercellular cell adhesion molecule-1 [ICAM-1], vascular cell adhesion molecule-1 [VCAM-1]), которые облегчают миграцию эффекторных клеток через стенку сосудов и инфильтрацию ими тканей, чему также способствует увеличение щелей между эндотелиальными клетками. Активированные эндотелиоциты продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирую-

щий фактор [GM-CSF]) для хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления [5, 20]. Стимуляция фагоцитирующих клеток сопровождается усилением их адгезионной, поглотительной, секреторной, переваривающей активности, кислородзависимой цитотоксичности. Действие IL-1 на тучные клетки приводит к их дегрануляции с высвобождением гистамина и других биогенных аминов [14, 18]. Гистамин, в свою очередь, индуцирует продукцию IL-8 и ко-стимулирует TNF α [20].

Показано, что *H. pylori*, активируя продукцию IL-1 β и TNF α нейтрофилами, моноцитами, усиливает Fas-опосредованный апоптоз эпителиоцитов, лимфоцитов и моноцитов; выявляется положительная корреляция между уреазной активностью *H. pylori* и выраженностью апоптоза клеток СО [12]. Напротив, увеличение экспрессии IFN γ на клетках ингибирует апоптоз желудочного эпителия и уменьшает воспаление [40].

Выявлено [24], что нейтрофилы экспрессируют свыше 90% рецепторов IL-1RII, которые могут эффективно связывать и перемещать IL-1 β в клетку путем кларитин-опосредованного эндцитоза лиганд-рецепторного комплекса. Таким образом, с одной стороны, нейтрофилы, привлеченные в очаг воспаления, через рецептор IL-1RII способны ограничивать провоспалительное действие IL-1 β , негативно регулируя его уровень; с другой – активированные относительно высокими концентрациями IL-1 β , усиливают защитные реакции.

Индуцированное IL-1 повышение продукции макрофагами простагландина E₂ (PGE₂) приводит к увеличению секреции клетками цАМФ, способного снижать миграционную и ферментативную активность нейтрофилов [14].

Стимуляция IL-1 β секреции кортикотропин-релизинг гормона в гипоталамусе, адренокортикотропного гормона в гипофизе способствует продукции глюкокортикостероидов (ГКС) корой надпочечников, что ингибирует экспрессию рецепторов цитокинов на клетках и сдерживает дальнейшую активацию иммунной системы. Иммуносупрессивное воздействие избытка ГКС сопровождается снижением количества циркулирующих в крови Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, ограничением способности макрофагов к фагоцитозу и киллингу трансформированных клеток [5]. В то же время опосредованное IL-1 увеличение уровня ГКС может приводить к гиперсекреции соляной кислоты и пепсиногенов, уменьшению слизиобразования, ухудшению регенераторных процессов в СО ГДЗ и язвообразованию [23]. Установлено, что IL-18

способен угнетать нейроэндокринную деятельность, проявляя антагонизм эффектам IL-1 β [39].

IL-10 и IL-4, являясь основными противовоспалительными ЦК, ингибируют цитотоксичность макрофагов и секрецию нейтрофилами IL-1 β , TNF α за счет уменьшения специфичных мРНК на поздней стадии процесса активации нейтрофилов [16, 24]. IL-10 угнетает продукцию практически всех провоспалительных ЦК. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) препятствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, ингибирует секрецию активных кислородных радикалов, IL-1, IL-6, TNF α . IL-6 также может ингибировать синтез IL-1, TNF α , индуцировать продукцию IL-1ra и апоптоз нейтрофилов [14], способствуя уменьшению воспалительного процесса в СО и проявляя дуализм действия.

Действие цитокинов на секрецию желудочной слизи

При ulcerogenesis нарушается целостность слизисто-бикарбонатного барьера под действием соляной, желчных кислот, факторов патогенности инфекционных агентов. Морфометрия СО ГДЗ при язвенной болезни выявляет уменьшение толщины слоя покровной слизи, высоты эпителиального пласта, ослабление реакции муцина на кислые гликозамингликаны с усилением десквамации поверхностного эпителия, снижение синтеза мукополисахаридов [17].

Имеются данные о стимуляции IL-1 β , IL-17 выработки защитного PGE₂, повышающего продукцию слизи и бикарбонатов в СО желудка [6, 15, 30]. Индуцированное цитокинами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) увеличение продукции серотонина также способствует секреции муцина и бикарбонатов [15, 23], оказывая цитопротективное действие.

Влияние цитокинов на ферменто- и кислотообразование в желудке

Считается, что IL-1 β и TNF α – сильнейшие ингибиторы секреции соляной кислоты [19, 33]. К.Е. McColl и соавт. показано, что если в желудке развивается выраженное воспаление, то способность париетальных клеток отвечать на гипергастринемию кислотопродукцией сильно уменьшается. Данные изменения могут быть следствием функционального ингибирования париетальных клеток *H. pylori* и/или провоспалительными цитокинами, в большей мере IL-1 β [31]. Способность IL-1 β угнетать желудочное кислотообразование может реализовываться через воздействие на рецепторы париетальных клеток и опосредованно через стимуляцию синтеза PGE₂, являющегося сильным ингибитором соляной кислоты или через активацию рецепторов в центральной

нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном ядре [9]. Имеются данные, что выраженность антисекреторного эффекта IL-1 β в 100 раз превышает действие PGE₂ и омепразола, в 6000 раз – циметидина [9, 41]. IL-17 также стимулирует секрецию PGE₂, снижающего кислотообразование СО желудка [6, 30]. Угнетение кислотопродукции усиливает колонизацию *H. pylori*, что способствует прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений СО [9].

Установлено, что при обострении язвенной болезни желудка в сыворотке крови отмечается сочетанное повышение уровня серотонина, ацетилхолина и IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , TNF α , при рубцевании – гистамина и IL-4 [15]. IL-2 и IFN γ индуцируют продукцию гастрина и гистамина G- и ECL-клетками, способствуя кислото- и пепсинообразованию, уменьшению продукции гастромукопротеидов и ulcerogenesis [21, 23]. IL-8 и TNF α ингибируют активность D-клеток антрального отдела желудка, синтезирующих соматостатин, стимулируют освобождение гастрин G-клетками и способствуют увеличению секреции соляной кислоты и пепсиногенов, что потенцируется продуктами *H. pylori* [7, 10, 12]. В эксперименте показано [42], что введение IL-4 животным, инфицированным *H. pylori*, приводило к увеличению плазменной концентрации соматостатина, снижению гастрин, уменьшению воспалительной инфильтрации и колонизации СО ГДЗ *H. pylori*. Умеренная гипергистаминаемия при рубцевании язвенного дефекта, вероятно, является компенсаторным механизмом за счет стимуляции митотической активности эпителия [15, 23] (табл. 1).

Регуляция цитокинами кровоснабжения слизистой оболочки желудка

В фазе обострения язвенной болезни нарушается микроциркуляция, развиваются периваскулярный отек, капиллярные спазм и стаз, агглютинация эритроцитов, тромбоз артериол, способствующие тканевой гипоксии [15, 23]. Локальная гипоксия ведет к дополнительному высвобождению серотонина и гистамина [8, 15], усиливающих нарушение тканевого обмена веществ и энергии.

IL-1, TNF α в совокупности с содружественными провоспалительными цитокинами нарушают баланс эндотелиальной поверхности сосудов, усиливают свертывание, ингибируют фибринолиз, приводя к тромбозам в микроциркуляторном русле и микрокровоизлияниям в тканях с нарушением функционирования органов ГДЗ. Одновременно цитокинами индуцируется

ТАБЛИЦА 1. ДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ НА КЛЕТКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Клетки		Биологические эффекты	Цитокин
Главные		Усиление пепсиногенообразования	IL-2, IL-8, IFN γ , TNF α
		Угнетение пепсиногенообразования	IL-4
Париетальные (обкладочные)		Усиление кислотообразования	IL-2, IL-18, IFN γ
		Ингибция кислотообразования	IL-1, IL-17, TNF α
Добавочные (слизистые)		Увеличение продукции слизи и бикарбонатов	IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17
		Ингибция слизиобразования	IL-2, IL-8, IFN γ , TNF α
Малодифференцированные, стволовые		Усиление пролиферации и дифференцировки	IL-1, IL-2, IFN γ , EGF*, FGF, TGF- β
Эндокринные	D-клетки	Индукция секреции соматостатина	IL-4
		Угнетение продукции соматостатина	IL-8, IFN γ , TNF α
	ECL-клетки	Индукция секреции гистамина	IL-1, IL-2, IL-8, IFN γ , TNF α
	G-клетки	Индукция секреции гастрина	IL-1, IL-2, IL-8, IFN γ , TNF α
Угнетение продукции гастрина		IL-4	
Эпителиоциты		Ингибция апоптоза; усиление пролиферации	IFN γ ; EGF
		Индукция Fas-опосредованного апоптоза	IL-1 β , TNF α
Эндотелиоциты		Усиление пролиферации; угнетение экспрессии молекул адгезии	IL-4, IL-6, IL-17; TGF- β
		Угнетение пролиферации; усиление экспрессии генов хемокинов, молекул адгезии, продукции IL-6, MCP-1, GM-CSF, PGI $_2$ и NO	IL-1, IL-12, IL-18, IFN α , IFN γ , TNF α
Фибробласты		Усиление пролиферации, продукции металлопротеиназ, PGE $_2$, коллагена I и III типа	IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, EGF, FGF, IFN γ , TGF- β

Примечание. * – EGF – эпидермальный фактор роста.

продукция медиаторов вазодилатации – простаглицина (PGI $_2$) и нитроксидных радикалов (NO) [20]. И.С. Фрейдлин приводят данные об угнетении под действием NO экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, секреции IL-6, IL-8, MCP-1 за счет стабилизации ингибитора NF- κ B, что несколько смягчает повреждающее действие провоспалительных цитокинов на СО. В свою очередь, PGI $_2$ способен замедлять рост и пролиферацию фибробластов, уменьшать секрецию

IL-1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), TGF- β [20].

По данным R. Сао и соавт. [28], IL-4 и IL-8 способны стимулировать ангиогенез, а IFN α , IFN γ – подавлять. IL-12 обладает выраженной антиангиогенной активностью, возможно, за счет стимуляции IFN γ к активации хемокина с ангиостатическим действием [20]. IL-17, индукторами которого выступают гистамин и серотонин, может способствовать VEGF-опосредованному ангиогенезу, равно как и IL-6, путем повышения

митогенной активности эндотелиоцитов сосудов [20, 34, 38]. Напротив, усиление синтеза IL-18 приводит к блокированию роста и пролиферации эндотелиоцитов, угнетению ангиогенеза. IL-18 прямо ингибирует fibroblast growth factor (FGF)-индуцированную пролиферацию эндотелиоцитов, останавливает формирование новых сосудов, регрессирует растущие сосуды [28].

Цитокинзависимое нарушение репарации и хронизация язвенного процесса

По данным А.В. Яковенко и соавт. [26], первой линией репарации СО ГДЗ является реституция клеток, второй – клеточная репликация, при нарушении которых образуются эрозии или острая язва. Третья линия репарации представлена формированием грануляционной ткани, ангиогенезом, восстановлением базальной мембраны, изменение указанных процессов приводит к хронической язве. Репарация СО ГДЗ зависит от выраженности дефекта: при поверхностных эрозиях происходит быстрая эпителизация за счет интенсивной пролиферации мало поврежденных клеток герминативной зоны; при глубоких повреждениях развивается грануляционная ткань с дальнейшим «наполнением» на нее эпителия [15]. Полноценная репарация определяется восстановлением микроциркуляторного русла, архитектоники клеток и внеклеточного матрикса, тканеспецифической дифференцировкой эпителиоцитов, воспроизведением исходного рельефа СО ГДЗ [3].

Рядом ученых [1, 15] приводятся данные о стимуляции регенерации СО межэпителиальными лимфоцитами и макрофагами путем активации пролиферации эндотелиоцитов и миофибробластов, неоваскуляризации грануляционной ткани. Данные эффекты осуществляются посредством секреции IL-1 β и других цитокинов [15]. Активация миофибробластов, располагающихся возле перешейков желудочных желез [3], определяется адекватным кровоснабжением ткани, метаболизмом межклеточного матрикса, состоянием иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих IL-1, IL-17, IFN γ , bFGF, TGF- β . Указанные медиаторы стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, синтез в них IL-2, IL-6, IL-8, металлопротеиназ, PGE $_2$, коллагеновых белков I, III типа [3, 4, 13].

Индукцированная ЦК (IL-1, IL-2, IFN γ) секреция гастрина, ацетилхолина вызывает повышение Ca $^{2+}$ в клетках СО ГДЗ, способствует увеличению количества цГМФ и активации синтеза ДНК, тем самым, клеточной пролиферации. Последующее накопление цАМФ стимулирует дифференцировку клеток [15].

В свою очередь, синтезированный PGE $_2$ регулирует регенераторные процессы в СО ГДЗ, активируя тканевые взаимодействия аденилатциклазы – цАМФ и гуанилатциклазы – цГМФ [15].

Показано [27], что TGF- β ускоряет эпителизацию ран, оказывает анаболическое действие, способствует переключению плазматических клеток на синтез иммуноглобулинов изотипа А (IgA), усиливая мукозальный иммунитет. При заживлении дефекта СО желудка отмечается многократное увеличение тканевой концентрации TGF- β , ассоциированное с образованием грануляционной ткани. IL-1, напротив, угнетает TGF- β -индуцированное образование миофибробластов [3]. IFN γ уменьшает экспрессию α -актина гладких миоцитов. Имеются указания на возможную позитивную роль IL-6 в репарации язвенных дефектов. Так, у мышей, дефицитных по гену IL-6, нарушалось образование миофибробластов, экспрессия α -актина гладких миоцитов [3]. Способность индуцировать рост и дифференцировку фибробластов выявлена и у IL-10 [7].

Качество заживления язвенного дефекта определяется типом синтезируемого коллагена. Так, при повышенной активности фибробластов продуцируется коллаген I типа, приводящий к формированию рубца, превышающего границы язвы, что обуславливает низкое качество заживления. Образование коллагена III типа способствует увеличению полноты регенерации, улучшению морфологического состояния СО, более благоприятному прогнозу [17].

По данным Э.А. Кондрашиной и соавт. [7], определяется отрицательная корреляция уровня IL-1 β в СО края язвы с ее глубиной, наличием длительно не рубцующихся язв в анамнезе и сроком репарации дефекта в период текущего рецидива. Кроме того, при хронической язве активация регенераторных процессов сопровождается затруднением дифференцировки желез СО и их атрофией [15].

Диагностический и терапевтический спектры цитокинов при язвенной болезни

По данным Г.Н. Соколовой и В.Б. Потаповой [15], уровни тканевых и сывороточных цитокинов при язвенной болезни изменяются однонаправленно, при этом в сыворотке увеличение концентрации более выражено, чем в слизистой оболочке, и отражает динамику патологического процесса. В начале обострения определяются повышенные концентрации ранних провоспалительных ЦК (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-18), затем увеличиваются уровни IL-6, IL-12, IFN γ , TNF α . В разгар заболевания количество IL-12, IFN γ , TNF α становится максимальным, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 значительно уменьшаются, IL-4,

IL-10, TGF- β увеличиваются, достигая пика в период рубцевания. Увеличение концентрации TNF α на фоне сниженного уровня IL-4, наблюдающееся при часто рецидивирующей, длительно незаживающей язве желудка, является неблагоприятным прогностическим признаком заболевания.

При впервые возникших язвах отмечается выраженная активность провоспалительных цитокинов, при часто рецидивирующих язвах — угнетение. У больных с множественными, гигантскими, длительно нерубцующимися язвами концентрации ЦК увеличиваются незначительно [15], что свидетельствует о формировании вторичной иммунной недостаточности и нарушении регенераторных процессов в СО ГДЗ.

Эффективность базисной и эрадикационной терапии коррелирует с уменьшением уровня ЦК в сыворотке крови [15]. Так, у больных, успешно излеченных от *H. pylori*-инфекции, количество IL-18 заметно снижалось [35]. Следовательно, динамическое определение концентрации ЦК имеет прогностическое значение и его можно использовать для дальнейшей коррекции проводимого лечения.

Установлено, что предрасположенность к язвенной болезни, клиническое течение, эффективность и безопасность лечения в значительной мере определяются набором полиморфных вариантов генов, обеспечивающих индивидуальные различия уровня мРНК цитокинов в СО ГДЗ. Многими учеными было выявлено, что полиморфизм генов IL-1B и IL-1RN обуславливает воспаление и атрофию СО желудка [9, 33, 37]. Варианты гена IL-1B-511 по T-аллелю являются высокопродуктивными. У лиц, гомо- или гетерозиготных по данному аллелю, количество IL-1 β превышает уровень ЦК индивидуумов, гомозиготных по немутантному аллелю этого гена в 4 или 2 раза соответственно [9]. Установлено, что для гомозигот по IL-1RN 2/2 характерна высокая продукция IL-1 α , подавляющего провоспалительные эффекты IL-1 β , уровень последнего начинает повышаться по принципу отрицательной обратной связи, что, в свою очередь, увеличивает активацию IL-1 α [9, 33, 37] и способствует созданию условий для хронизации воспаления, персистенции инфекционных агентов.

М. Sugimoto и соавт. [37] обнаружили, что у носителей IL-2-330 G-аллеля риск развития язвенной болезни был значительно снижен. Наличие полиморфизма генов IL-4-590 C-аллеля, IL-6-572 и IL-8-251 A-аллеля повышало риск развития язвенной болезни, что более выражено в западных популяциях и менее — в восточно-азиатских.

Изучение коллективом ученых влияния полиморфизма гена IL-1B-511 на результаты антихеликобактерной терапии продемонстрировало, что при наличии T-аллеля процент эрадикации был выше [37]; в другом исследовании он составил 100% [9]. Носительство генотипов IL-18-607C/C и -137G/G стало маркером неэффективности стандартной эрадикационной терапии [35]. Таким образом, определение генетического полиморфизма цитокинов может быть полезным для выявления групп повышенного риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также прогнозирования и оценки эффективности антихеликобактерной терапии.

Учитывая полифункциональность IL-1 (иммунорегуляторное, антисекреторное, регенераторное действие), перспективным является использование его лекарственных форм в терапии язвенной болезни. Показана [4] высокая эффективность рекомбинантного человеческого IL-1 β в клинике (внутривенное введение больным) и эксперименте (внутрибрюшинное и зондовое введение лабораторным животным), что проявлялось выраженным уменьшением площади язвенного дефекта.

Заключение

Цитокины, обладая плейотропным действием, способны прямо и опосредованно участвовать в ульцерогенезе слизистой оболочки гастроуденальной зоны. Реализация их про- и противовоспалительных эффектов определяется активностью собственно медиаторов, рецепторов, рецепторных антагонистов, компонентов регуляторной цитокиновой сети, нейро-иммуно-эндокринными воздействиями, количественным и качественным составом микробиоценоза организма.

Изменения сывороточных и тканевых концентраций цитокинов отражают динамику ulcerозного и репаративного процессов. Определение цитокинового статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет прогнозировать течение заболевания, эффективность базисной и эрадикационной терапии, проводить коррекцию лечения.

Иммуногенетическое обследование пациентов, членов их семей с прицельным определением наличия полиморфизмов генов IL-1B, IL-1RN, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, с учетом географической и этнической распространенности мутантных аллелей, может служить не только для выявления предрасположенности к язвообразованию, показанием для иммуномодуляции лечения, но и для прогнозирования онкологического риска.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.В. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
2. Афонская С.В. Изучение микрофлоры содержимого желудка неинфекционных больных // Материалы I Всесоюзной научно-практической конференции «Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике». — М., 1983. — С. 185-186.
3. 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.
4. Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А., Симбирцев А.С. Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 β на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 64-69.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
6. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Суслова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 4. — С. 93-98.
7. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Барановский А.Ю., Кондрашин А.С. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 3-11.
8. Коротыко Г.Г., Фаустов Л.А. Функциональные и морфологические аспекты язвенной болезни. — Краснодар, 2002. — 156 с.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 5. — С. 4-11.
10. Мирутко Д.Д., Сапотницкий А.В. *Helicobacter pylori*: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии // Вестник БДМУ. — 2009. — № 4. — С. 4-6.
11. Нелюбин В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2011. — 41 с.
12. Останин А.А., Пальцев А.И., Лебедев А.Г., Никонов С.Д., Васильченков А.В., Леплина О.Ю. Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью // Бюллетень СО РАМН. — 2004. — Т. 111, № 1. — С. 129-134.
13. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии. — 1996. — № 6. — С. 3-5.
14. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — № 6. — С. 5-8.
15. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. — М.: Анахарсис, 2009. — 328 с.
16. Степченко А.А., Филиппенко Н.Г., Прибылова Н.Н., Поветкин С.В. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2010. — № 3. — С. 134-139.
17. Страшок Л.А., Сорокина И.В., Горголь Н.И. Иммуногистохимическая характеристика дуоденальной язвы у подростков // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 2. — С. 20-23.
18. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 12. — С. 3-10.
19. Ткач С.М. Инфекция *H. pylori* как основная причина желудочного канцерогенеза // Здоровье Украины. — 2009. — № 1. — С. 32-33.
20. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 499-514.
21. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 416 с.
22. Черевко Н.А., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Климов В.В. Связь полиморфизма генов цитокинов с особенностями клинического течения герпетической инфекции // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 32-37.
23. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. — М.: ООО «МИА», 2010. — 528 с.
24. Швыдченко И.Н. Нейтрофильные гранулоциты как источник цитокинов семейства интерлейкина 1 // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 17-25.
25. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 376 с.

26. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Иванов А.Н., Алдиярова М.А., Солуянова И.П., Анашкин В.А., Оприщенко И.В. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 56-60.

27. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Ссылки 28-42 см. в References (стр. 117-118). See References for numbers 28-42 at pp. 117-118.

References

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.V. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. *Moscow, Triada-H – Triad-X, 1998. 483 p.*
2. Afonskaya S.V. Izuchenie mikroflory soderzhimogo zheludka neinfektsionnykh bol'nykh. Materialy I Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Problemy klinicheskoy mikrobiologii v neinfektsionnoy klinike" [Materials I All-Union Scientific and Practical Conference «Problems of clinical microbiology in noninfectious clinic» The study of the microflora of the stomach contents of noncommunicable patients]. *Moscow, 1983, pp. 185-186.*
3. Barinov E.F., Sulaeva O.N. Gastrointestinal'nye miofibroblasty – rol' v regulyatsii fiziologicheskoy aktivnosti i reparatsii zheludochno-kishechnogo trakta [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.*
4. Varyushina E.A., Aleksandrov G.V., Sazonova T.A., Simbirtsev A.S. Izuchenie vliyaniya mestnogo primeneniya rekombinantnogo chelovecheskogo interleykina-1 β na reparatsiyu yazvennykh povrezhdeniy slizistoy obolochki zheludka [Study of the effect of local application of recombinant human interleukin-1 β in the repair of ulcerative lesions of gastric mucosa]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 64-69.*
5. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. *St. Petersburg, Foliant, 2008. 552 p.*
6. Kologrivova I.V., Kologrivova E.N., Suslova T.E. Molekulyarnye aspekty funktsionirovaniya T-khelperov 17-go tipa [Molecular aspects functioning of T-helper type 17]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine, 2011, no. 4, pp. 93-98.*
7. Kondrashina E.A., Kalinina N.M., Davydova N.I., Baranovskiy A.YU., Kondrashin A.S. Osobennosti tsitokinovogo profilya u patsientov s khronicheskim H. pylori-assotsirovannym gastritom i yazvennoy boleznyu [Features of the cytokine profile in patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis and peptic ulcer disease]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation, 2002, vol. 1, no. 4, pp. 3-11.*
8. Korot'ko G.G., Faustov L.A. Funktsional'nye i morfologicheskie aspekty yazvennoy bolezni [Functional and morphological aspects of peptic ulcer disease]. *Krasnodar, 2002. 156 p.*
9. Maev I.V., Kucheryavy YU.A., Oganeyan T.S. Allel'nyy polimorfizm interleykina-1 β pri gelikobakterioze [Allelic polymorphism in the interleukin-1 β at gelikobakterioze]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2008, no. 5, pp. 4-11.*
10. Mirutko D.D., Sapotnitskiy A.V. *Helicobacter pylori*: patogennost', immunnyy otvet organizma i perspektivy immunomoduliruyushchey terapii [Helicobacter pylori: pathogenicity, immune response and perspectives therapies]. *Vestnik BDMU – Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2009, no. 4, pp. 4-6.*
11. Nelyubin V.N. Immunopatogeneticheskie osobennosti razvitiya khronicheskogo vospaleniya u bol'nykh s gastroduodenal'noy patologiei, obuslovlennoy *Helicobacter pylori* i virusami gerpesa. Avtoref. diss. dokt. med. nauk [Immunopathogenetic features of chronic inflammation in patients with gastroduodenal pathology caused by *Helicobacter pylori*, and Herpes viruses. Autoref. Dr. med. sci. diss.]. *Moscow, 2011. 41 p.*
12. Ostanin A.A., Pal'tsev A.I., Lebedev A.G., Nikonov S.D., Vasil'chenkov A.V., Leplina O.YU. Harakteristika apoptoza i funktsional'noy aktivnosti limfotsitov u bol'nykh yazvennoy boleznyu [Characteristic of apoptosis and the functional activity of lymphocytes in patients with peptic ulcer disease]. *Byulleten' SO RAMN – Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2004, vol. 111, no. 1, pp. 129-134.*
13. Pal'tsev M.A. Tsitokiny i ikh rol' v mezhkletochnykh vzaimodeystviyakh [Cytokines and their role in cell-cell interactions]. *Arkhiv patologii – Pathology Archive, 1996, no. 6, pp. 3-5.*
14. Serebrennikova S.N., Seminskiy I.ZH. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshchenie 1) [The role of cytokines in the inflammatory process (message 1)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal, 2008, no. 6, pp. 5-8.*
15. Sokolova G.N., Potapova V.B. Kliniko-patogeneticheskie aspekty yazvennoy bolezni zheludka [Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer]. *Moscow, Anakharsis – Anakharsis, 2009. 328 p.*
16. Stepchenko A.A., Filippenko N.G., Pribylova N.N., Povetkin S.V. Uroven' pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov, fenotip okislitel'nogo metabolizma u bol'nykh yazvennoy boleznyu, assotsirovannoy s razlichnymi shtammami *Helicobacter pylori* [The level of pro-and antiinflammatory cytokines, the phenotype of oxidative

metabolism in patients with peptic ulcer disease associated with different strains of *Helicobacter pylori*]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" – Kursk Scientific and Practical Journal «Man and his health»*, 2010, no. 3, pp. 134-139.

17. Strashok L.A., Sorokina I.V., Gorgol' N.I. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika duodenal'noy yazvy u podrostkov [Immunohistochemical characterization of a duodenal ulcer in adolescents]. *Suchasna gastroenterologiya – Modern Gastroenterology*, 2007, no. 2, pp. 20-23.

18. Titov V.N. Rol' makrofagov v stanovlenii vospaleniya, deystvie interleykina-1, interleykina-6 i aktivnost' gipotalamo-gipofizarnoy sistemy [The role of macrophages in the development of inflammation, the action of interleukin-1, interleukin-6, and the activity of the hypothalamic-pituitary axis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2003, no. 12, pp. 3-10.

19. Tkach S.M. Infektsiya *H. pylori* kak osnovnaya prichina zheludochnogo kantserogeneza [Infection of *Helicobacter pylori* as the main cause of gastric carcinogenesis]. *Zdorov'e Ukrainy – Health of Ukraine*, 2009, no. 1, pp. 32-33.

20. Freydlin I.S., Sheykin Yu.A. Endotelial'nye kletki v kachestve misheney i produtsentov tsitokinov [Endothelial cells as targets and producers of cytokines]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 499-514.

21. Tsimmerman Ya.S. Klinicheskaya gastroenterologiya: izbrannye razdely [Clinical Gastroenterology: selected classes]. *Moscow, GEO-TAR-Media – GEOTAR-Media*, 2009. 416 p.

22. Cherevko N.A., Freydlin M.B., Bragina E.Yu., Klimov V.V. Svyaz' polimorfizma genov tsitokinov s osobennostyami klinicheskogo techeniya gerpeticheskoy infektsii [Communication cytokine gene polymorphisms with features of the clinical course of HSV infection]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2009, vol. 8, no. 4, pp. 32-37.

23. Chernin V.V. Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Diseases of the esophagus, stomach and duodenum]. *Moscow, OOO "MIA", 2010. 528 p.*

24. SHvydchenko I.N. Neytrofil'nye granulotsity kak istochnik tsitokinov semeystva interleykina 1 [Neutrophils as a source of cytokines interleukin family 1]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 17-25.

25. Yaitskiy N.A., Sedov V.M., Morozov V.P. Yazvy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Gastric and duodenal ulcers]. *Moscow, MED-press-inform – MEDpress-inform*, 2002. 376 p.

26. Yakovenko A.V., Grigor'ev P.Ya., Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Pryanishnikova A.S., Ivanov A.N., Aldiyarova M.A., Soluyanov I.P., Anashkin V.A., Oprishchenko I.V. Tsitoprotektory v terapii zabolevaniy zheludka. Optimal'nyy podkhod k vyboru preparata [Cytoprotectors in the treatment of diseases of the stomach. The optimal approach to the selection of drug]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2006, no. 2, pp. 56-60.

27. Yarilin A.A. Immunologiya: uchebnyk [Immunology]. *Moscow, GEOTAR-Media*, 2010. 752 p.

28. Cao R., Farnebo J., Kurimoto M., Cao Y. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor. *The FASEB J.*, 1999, vol. 13, no. 15, pp. 2195-2202.

29. Hitzler I., Sayi A., Kohler E., Engler D. B., Koch K.N., Hardt W.D. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter infections*, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 3594-3602.

30. Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity*, 2011, vol. 34, pp. 149-162.

31. McColl K.E., El-Omar E., Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 2000, vol. 29, pp. 687-703.

32. Moran A.P. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Alim. Pharmacol. Ther.*, 1996, vol. 10, suppl. 1, pp. 39-50.

33. Nyerere K., Sayed S., Revathi G. Prevalence of gastric mucosal interleukin-1 polymorphisms in Kenyan patients with advanced gastric cancer. *S. Afr. Med. J.*, 2009, vol. 99, pp. 95-97.

34. Numasaki M., Fukushi J., Ono M. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, vol. 101, no. 7, pp. 2620-2627.

35. Sakai K., Kita M., Sawai N., Shiomi S., Sumida Y., Kanemasa K. Levels of interleukin-18 are markedly increased in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa among patients with specific IL-18 genotypes. *J. Inf. Dis.*, 2008, vol. 197, no. 12, pp. 1752-1761.

36. Seino H., Ueda H., Kokai M., Tsuji N.M., Kashiwamura S., Morita Y., Okamura H. IL-18 mediates the formation of stress-induced, histamine-dependent gastric lesions. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007, vol. 292, no. 1, pp. 262-267.

37. Sugimoto M., Yamaoka Y., Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 16, pp. 1188-1200.

38. Takahashi H., Numasaki M., Lotze M.T., Sasaki H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. *Immunol. Lett.*, 2005, vol. 98, no. 2, pp. 189-193.
39. Tringali G., Pozzoli G., Vairano M., Mores N., Preziosi P., Navarra P. Interleukin-18 displays effects opposite to those of interleukin-1 in the regulation of neuroendocrine stress axis. *J. Neuroimmunol.*, 2005, vol. 160, no. 1, pp. 61-67.
40. Tu S.P., Quante M., Bhagat G., Takaishi S., Cui G., Yang X.D. IFN- γ inhibits gastric carcinogenesis by inducing epithelial cell autophagy and T-cell apoptosis. *Cancer Res.*, 2011, vol. 71, no. 12, pp. 4247-4259.
41. Wolfe M.M., Nompleggi D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way. *Gastroenterology*, 1992, vol. 102, pp. 2177-2178.
42. Yamaoka Y., Kodama T., Kita M. Relation between clinical presentation, *H. pylori* density, interleukin 1 and 8 production, and cagA status. *Gut*, 1999, vol. 45, pp. 804-811.