

РОЛЬ ГЕНОВ-МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ДЕСТРУКТИВНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

З. С. Камалов¹, З. М. Абдужабарова², М. С. Шодиева³

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент

³Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: дети, гастродуодент, генетика, *Helicobacter pylori*.

Таянч сўзлар: болалар, гастродуодент, генетика, *Helicobacter pylori*.

Key words: children, gastroduodent, genetics, *Helicobacter pylori*.

БОЛАЛАР ГАСТРОДУОДЕНАЛ ҚИСМИ ДЕСТРУКТИВ-ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА ИММУН ЯЛЛИҒЛАНИШ ГЕН-МЕДИАТОРЛАРИНИНГ РОЛИ

З. С. Камалов¹, З. М. Абдужабарова², М. С. Шодиева³

¹Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти, Тошкент,

²Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент,

³Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

THE ROLE OF GENES-MEDIATORS OF IMMUNE INFLAMMATION IN DESTRUCTIVE- INFLAMMATORY DISEASES OF THE GASTRODUODENAL REGION IN CHILDREN

Z. S. Kamalov¹, Z. M. Abduzhabarova², M. S. Shodieva³

¹Institute of Immunology and human genomics, Tashkent

²Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent,

³Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

В развитие гастродуоденальной патологии значительный вклад вносят нарушение функциональной активности иммунной системы, реализуемой Т- и В- лимфоцитами, в частности, цитокинами. Это определяется плеiotропностью эффектов цитокинов и заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и модуляции апоптотической гибели клеток. К системе цитокинов относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ, среди которых выделяют интерлейкины (IL) 1-37; интерфероны (INF) α, γ и η; факторы некроза опухолей (TNF) α и P; колониестимулирующие факторы (CSF); факторы роста; хемокины и некоторые другие. При этом различают две группы цитокинов: противовоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, INF-γ), и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β) [5,11,48].

Цитокиновая сеть, снаряду с нервной, включает и гормональную самостоятельную систему регуляции функций организма. Осуществляя связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами, вовлекает в организацию и регуляцию единой защитной реакции [15,27,33]. Интерлейкины - главные в регуляции про- и противовоспалительных реакций. Кроме того, они вызывают специфические эффекты, ключевые в развитии НР-ассоциированного воспаления [5,43]. Интерлейкины участвуют в развитии и хронизации заболеваний органов пищеварения у детей [20,21,29, 47]. При патологических состояниях резко повышается содержание одних интерлейкинов на фоне снижения других [47].

Первоначально индукция воспалительного ответа возникает в ответ на избыток интерлейкинов, определяющих реакции локального иммунитета. Необходимо отметить, что синтез цитокинов при НР-ассоциированных заболеваниях зависит от локализации патологического процесса. Например, при локализации язвы в желудке содержание цитокинов ниже, чем при локализации ЯБ в двенадцатиперстной кишке [5,11,40].

Н. *pylori* запускает цитокиновый каскад и в свою очередь реализацию хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка. К важным цитокинам при Н. *pylori* - ассоциированных заболеваниях относят IL-10. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма запускает развитие и регуляцию не-

специфической защиты и специфического иммунитета. Уровень IL-13 варьирует в зависимости от стадии и оказывает влияние на течение и исход заболевания [13,24]. Клетками продуцентами IL-10 являются макрофаги, моноциты, лимфоциты, фибробласты. Цитокин активизирует нейтрофилы (повышает хемотаксис и фагоцитоз), Т- и В-лимфоциты, синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, -3, -6, TNF-α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов, усиливает цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [38,40]. Эффекты IL-10 проявляются только после взаимодействия цитокина с рецептором IL-R. Антагонист рецептора IL-Rα обладает аффинностью к рецептору цитокина, регулирует экспрессию и функции IL-10. Антагонист рецептора не проводит внутриклеточный сигнал и, тем самым, подавляет потенциально повреждающий противовоспалительный эффект IL-10 [33,50,72].

В сыворотке крови у пациентов моложе 18 лет с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, выявляется цитокиновый дисбаланс - проявление системного воспалительного процесса [15,20,21,29].

Гиперсекреция IL-10 ассоциируется с тяжестью заболевания [34]. При чрезмерной продукции цитокина активизируется воспалительный процесс, вызывающей массивное повреждение клеток и тканей организма [32]. Кроме того, гиперпродукция IL-10 угнетает выработку соляной кислоты в желудке, что способствует колонизации *H. pylori* [24]. К тому же длительная гиперсекреция цитокина может истощать резервные возможности клеток-продуцентов, вызывая иммунодефицит и, соответственно формирование очага хронического воспаления [6].

Корреляция между концентрацией сывороточных и тканевых цитокинов отражает динамику процессов, происходящих в слизистой оболочке желудка. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови зависит от их поступления в кровь и вовлечения системных реакций иммунитета в воспалительный ответ. Содержание цитокинов в кровотоке зависит от продолжительности заболевания и частоты рецидивов: у больных в впервые выявленной язвенной болезнью активность выработки цитокинов выше, чем при длительном анамнезе и частых рецидивах. Считается, что в ранние сроки обострения преобладает продукция IL-1β, IL-2 и IL-8, в более позднем периоде - повышаются уровни TNFα, IL-6 и IFNγ. Однако концентрация и спектр цитокинов в сыворотке крови в полной мере не отражают течение патологического процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [1,40]. Это обусловлено многими факторами, основные из них соотношение рецепторов-агонистов и антагонистов, инактивация циркулирующих цитокинов, величина pH, антиоксидантный потенциал клетки, истощение цитокин-продуцирующей способности клеток при длительной антигенной стимуляции [12], нарушения функциональной активности иммунной системы, в частности содержания Т-хелперов, и цитокинов [10,14,19,69].

Важным цитокином, направляющим дифференцировку по Th1-пути, является IL-2. При запуске специфического иммунитета в ответ на инфекционный агент продукция IL-2 активизируется, развивается экспансия Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Снижение содержания IL-2 может свидетельствовать о развитии вторичной иммунологической недостаточности. Показано, что снижение количества цитотоксических лимфоцитов в ответ на НР коррелирует с низким уровнем продукции IL-2 лейкоцитами [94].

Возможными причинами низкой концентрации IL-2 у больных ЯБ и ХГ могут быть высокая рецепторная активность клеток-мишеней (эндотелиоцитов, эпителиоцитов, париетальных клеток и др.) в очагах повреждения, наличие растворимых рецепторов в кровотоке, эффективно связывающих циркулирующие цитокины угнетающих пролиферацию и дифференцировку цитотоксических лимфоцитов Th1-пути (CD8+) [4].

IL-4 - основной определитель дифференцировки стимулированных антигеном наивных CD4+-Т-клеток в Th2 [17,76,84]. Продукция IL-4 Th2-клетками вызывает сильную клональную пролиферацию и экспансию активированных В-клеток [38]. Они осуществляют функцию антиген представляющих клеток для Т-хелперов, дифференцирующихся по

Th2- пути.

Так как IL-4 регулирует выработку IgE В-лимфоцитами и экспрессию синтазы лейкотриена C4 [80], то был сделан вывод о корреляционной взаимосвязи между уровнем IL-4 и инфекцией НР, с одной стороны, и уровнем специфических IgG к НР в слизистой оболочке желудка - с другой [80]. Кроме того, IL-4 ингибирует выработку противовоспалительных цитокинов и хемокинов TNF, IL-1 β , IL-12 (p40) мононуклеарными лейкоцитами, а также продукцию макрофагами супероксидных и нитроксидных радикалов, тем самым, нарушая ответ макрофагов на действие отдельных субклассов иммуноглобулинов, изменяя экспрессию соответствующих рецепторов [37, 76].

Клетками-продуцентами IL-4 являются Th2-лимфоциты. IL-4 этот интерлейкин преимущественно запускает гуморальный иммунитет, активизируя Т- и В-лимфоцитов, синтеза иммуноглобулинов, прежде всего IgG и IgE. Кроме того, IL-4 ингибирует интенсивность воспаления, синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), образование ими высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Угнетают также экспрессию IL-2, активизируя Т-хелперы 2 типа [13,18,36,38,40]. Увеличение содержания IL-4 считается фактором способствующим хронизации заболеваний, связанных с *H.pylori* -инфекцией [3].

Важную функцию в патогенезе ЯБ выполняет интерлейкин-8 (IL-8) — мощный противовоспалительный хемокин, активизируемый нейтрофилами, повреждает слизистую оболочку. Он идентифицируется как маркер «адаптивного иммунитета» на персистенцию НР в организме [93,46]. IL-8, индуцируя экспрессию молекул адгезии, опосредует взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и последующую их миграцию в очаг воспаления, стимулирует секрецию лизосомальных ферментов и бактерицидных факторов, выработку активных форм кислорода и оксида азота, выделение супероксидных радикалов, опосредующих некробиотические процессы [18, 36,40]. При активной воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка вследствие *H.pylori*, содержание IL-8 увеличивается [35,52,54,57,75].

Цитокин является медиатором Th1-пути иммунного ответа. Он дифференцирует и рекрутирует клетки-эффекторы воспаления, а, следовательно, и выраженность иммунной защиты. Поэтому избыток IL-8 стимулирует хемотаксис нейтрофилов. Синтез IL-8 может быть вызван и воздействием некоторых противовоспалительных медиаторов (например, IL-1 β , TNF α). Причем, в свою очередь, IL-8 может повышать содержание таких цитокинов, как TNF α , IFN β и IL-1 β [1].

Интерлейкин-10 и -4, являясь продуктами Т-хелперов 2 типа негативно влияют на регуляцию противовоспалительных функций иммунокомпетентных клеток, усиливают Th 2-опосредованные реакции [18,36,40]. Этот цитокин нарушает дифференцировку, созревание и антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток, снижая экспрессию МНС класса II и молекул костимуляции - CD80 и CD86. Он угнетает выработку IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, TNF, IFN- γ и хемокинов семейств CC и CXC, а также продукцию матриксных металлопротеиназ макрофагами. Одновременно интерлейкин активизирует В-клетки, пролиферацию и продукцию цитокинов натуральными киллерами и является фактором роста для некоторых субпопуляций CD8+-лимфоцитов [83]. Увеличение его содержания снижает противoinфекционную защиту, вызывает хронически персистирующее воспаление [73].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) - противовоспалительный цитокин, синтезируемый, в основном, макрофагами и моноцитами, очень важен в инициации и усилении иммунно-воспалительного ответа на инфицирование *H.pylori* [62]. Изменение показателя TNF α указывает на деструктивно-воспалительные процессы, на замедление репарации, регенерации, рубцевания язв, а также на усиление апоптотической гибели клеток [40]. При обострении заболевания выявляется максимальное содержание TNF α . Цитотоксическим влиянием TNF α на иммунные клетки, либо ослаблением активационного сигнала в результате TNF α -зависимой атрофии слизистой оболочки [46, 95]. На клеточном уровне TNF- α стимулируют продукцию про-воспалительных цитокинов - интерлейкин-1, -6, -8, отвечает за иммунный и воспалительный ответ, включая некроз [78].

Содержание цитокинов, а, следовательно, и исход патологического процесса, детерминирован полиморфизмом генов интрелейкинов [91]. При гастродуоденальной патологии риск развития заболеваний, был показан для IL-10, IL-2 и IL-8 [2,3,4]. У лиц, гомо-или гетерозиготных по высоко продуцирующему аллелю IL-1 β (+3953) T, содержание этого цитокина в 4 и 2 раза превышает показатель лиц гомозиготных по немутантному варианту этого гена (+3953 C). Полиморфизмы гена IL-10 и гена антагониста рецептора IL-1 обуславливают увеличение уровня IL-10 в слизистой оболочке желудка, что усиливает воспаление [8,22]. Гомозиготный генотип GG -330 IL-2 ассоциирован с экспрессией продукта в наибольшем количестве, по сравнению с вариантами TG или TT [66]. В развитии воспалительной реакции при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях наиболее изучен полиморфизм в промоторном регионе -251 гена IL-8. Установлено ассоциация гомозиготного генотипа с развитием желудочной атрофии и аденокарциномы желудка (-251 A/A) [79,87,99], а гетерозиготного (-251 A/T) - с увеличенным риском развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [2,3,64,67,68]. Мутантный аллель A вызывает гиперэкспрессию IL-8 и более мощный воспалительный ответ на инфицирование и персистирование *H. pylori* [99]. Он привлекает и активизирует фагоциты, является ведущим в механизме воспалительного ответа на инфицирование *H. pylori* и одним из основных генов-кандидатов развития ЯБ [64,87]. Ген IL-8, состоящий из четырёх экзонов и трёх интронов общей протяжённостью 3156 п.н., картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13-q21) среди кластера генов других хемокинов [82].

В Венгрии в 2004 г. Исследовали его полиморфный вариант -251T/A (rs4073) и установили, что генотип T/A встречается чаще у больных ЯБ, а частота встречаемости гомозиготного генотипа T/T значительно выше в контрольной группе [64]. Ohyauchi M. и соавт. изучили влияние вышеуказанной одно нуклеотидной замены гена IL-8 на восприимчивость к *H. pylori*-связанным желудочно-кишечным заболеваниям у населения Японии и выявили ассоциацию генотипов A/T и A/A с риском развития ЯБ желудка. Кроме того, была рассмотрена транскрипционная активность гена IL-8. Оказалось, что промотор, в структуре которого в положении -251 находится аденин, значительно более активен, чем альтернативный аллельный вариант [87]. Эти данные согласуются с исследованиями венгерских учёных, которые выявили у пациентов с ЯБ ДПК более высокую, чем у здоровых, частоту генотипа A/T полиморфного варианта -251T/A гена IL-8, но распространённость гомозиготного генотипа T/T была значительно превышала показатель здоровых индивидов [67] правда, Farshad S. и соавт. не установили обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов описываемого ДНК-локуса между больными ЯБ ДПК и здоровыми людьми [60].

Мета-анализ Yin Y.-W. и соавт. также не выявили статистически значимых ассоциаций полиморфного варианта -251A/T гена IL-8 с риском развития ЯБ. Но в группах, выделенных по этнической принадлежности, были установлены ассоциации между однонуклеотидной заменой -251A/T гена IL-8 и риском развития ЯБ в азиатской популяции, в частности, у людей с хеликобактериозом и у больных с ЯБ ДПК и ЯБ желудка [106].

Кодирующий ген TNFA локализован на хромосоме 6 в области 6p21.3, имеет размер 2762 п.н. и содержит 4 экзона [85]. В его промоторной области расположен полиморфный вариант -308G>A (rs1800629). Получены из Испании данные о взаимосвязи редкого аллеля A данного локуса и повышенной экспрессии гена TNFA [104]. В 2001 г. у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК проанализировано распределение частот аллелей и генотипов двух однонуклеотидных замен -238G>A (rs361525) и -308G>A (rs1800629) в промоторе гена TNFA и двух полиморфных локусов 252A/G (rs909253) и Thr26Asn (rs2229093) гена лимфотоксина альфа (LTA), расположенного также на хромосоме 6 (6p21). Установлено, что гаплотип TNF-I достоверно чаще встречается у больных ЯБ желудка, чем у здоровых лиц, а также является маркёром повышенного риска язв образования у индивидов с инфекцией *H. pylori*. Кроме этого, показано, что гаплотип TNF-E гораздо чаще выявляется у пациентов с ЯБ ДПК, чем у больных ЯБЖ [77]. Однако исследования, проведённые в Корее, Испании, Ки-

тае на эту тему не установили значительных различий в распределении частот аллелей и генотипов по изучаемым локусам между группами больных и здоровых [62]. Zhang B.B. и соавт. провели метаанализ, объединив данные 16 публикаций о взаимосвязях полиморфных вариантов гена TNFA (-308G/A, -1031T/C, -863C/A, -857C/T, и -238G/A) с риском развития ЯБ ДПК при инфицировании хеликобактером. Статистически достоверных ассоциаций полиморфных ДНК-локусов описываемого гена независимо от наличия бактериальной инфекции, а также статистически достоверных различий между больными ЯБ и здоровыми людьми в различных этнических группах не установлено [107].

Немалая роль в воспалении и повреждении тканей при гастродуоденальной патологии отведена интерлейкину-6 (IL-6) - многофункциональному цитокину, регулирующему гуморальные и клеточные реакции [61]. Кодированный его ген IL-6 локализован на хромосоме 7 (7p15.3) и состоит из пяти экзонов, общей протяженностью 1183 п.н., и четырех интронов [98]. В 2005 г. в Бразилии Gatti L. и соавт. проанализировали ассоциацию однонуклеотидной замены -174G/C (rs1800795) гена IL-6 и установили, что носители аллеля G увеличивают секрецию соответствующего белка, по сравнению с индивидами, гомозиготными по аллелю C, но взаимосвязи между каким-либо из этих аллелей и развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у взрослых пациентов обнаружено не было [63]. Эти данные согласуются с полученными в Корее, где также не были установлены ассоциации полиморфного варианта -174G/C гена IL-6 с ЯБ, однако исследователи показали, что гомозиготный генотип G/G и аллель G данного ДНК-локуса гена IL-6 являются маркерами пониженного риска развития ЯБ у пациентов, инфицированных *H. pylori* [74].

Хроническое воспаление слизистой оболочки регулирует комплексом цитокинов, уровень которых определяется полиморфизмом кодирующих их генов [71,91]. Наиболее важным цитокином Нр-ассоциированного воспаления является IL-1 [58].

Интерлейкин объединяет главные механизмы гастродуоденальной патологии: выраженность противовоспалительной реакции, проапоптотическое действие, гипоацидный эффект [22,56]. Под полиморфизмом генов подразумевается существование высоко- и низкопродуцирующих вариантов. Генотипы TT +3953 гена IL-1 β и R2R2 гена IL-1Ra характеризуются более высокой активностью промоторов генов и вызывают гиперпродукцию цитокинов [7,8].

Не менее важное место в ансамбле цитокиновой регуляции при ЯБ отводится IL-1 β [23]. Ингибирующая способность IL-1 β на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через париетальные клетки, так и опосредованно. Эту способность IL-1 β реализует, стимулируя синтеза простагландина E2 - мощного ингибитора соляной кислоты [63, 69]. Прямое ингибирующее действие на кислотообразование, как полагают W. Schepp и соавт., может осуществляться через рецепторы, комплементарные IL-1 β , располагающиеся на париетальных клетках [96]. Согласно данным публикаций, IL-1 β является одним из лидирующих иммунологических факторов, способных ингибировать выработку соляной кислоты [22,53,59,88,89,102,15]. Кроме того, активизация интерлейкина-1 β запускает каскад про- и противовоспалительных цитокинов, что может вызвать прогрессирование патологического процесса вследствие прямого повреждающего действия на клетки и ткани, нарушения целостности сосудистой стенки, усиления и хронизации воспалительного процесса [22].

Обзор публикаций иммунологических исследований позволил сделать вывод о том, что ЯБ у детей сопровождается повышением содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов в периферической крови, степень которого зависит от варианта течения болезни, стадии воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. В соответствии с этим, значительно повышается и соотношение концентраций про- (ИЛ-1 β , 8, 6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) интерлейкинов, максимум которого установлен у детей с впервые выявленной язвенной болезнью [16].

Продолжительная антигенная стимуляция снижает цитокин-продуцирующую активность клеток. Определенное значение здесь отводят повышению интенсивности апоптоза

иммунных клеток. Сами интерлейкины при этом могут выступать как проапоптотическими, так и антиапоптотическими. Например, IL-2 индуцирует клеточные рецепторы и образование FasL и TNF α . В IL-2-индуцированном апоптозе могут участвовать митохондрии [45]. Но высокое содержание IL-2 предотвращает апоптотическую гибель клеток, особенно CD4 $^{+}$ -лимфоцитов. Кроме того, VacA HP супрессивно действует на Т-лимфоциты, ингибируя клеточную пролиферацию и IL-2 [97].

Цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных воспалительных, иммунных реакций в тканях. Можно полагать, что оценка особенностей изменения цитокинового профиля непосредственно в очаге воспаления более информативна для определения характера и направленности изменений иммунопатологических сдвигов.

Интересно проходит обсуждение вопросов, о механизмах взаимодействия местного и системного иммунитета при развитии HP- ассоциированных заболеваний. Распознавание HP и связывание патогена с антигенами активизирует лимфоциты и клональную экспансию. После разделения Th0-клеток на Th1 и Th2 образуется клеточный и гуморальный пулы клеток-эффекторов местного иммунного ответа. Далее, большое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8 $^{+}$ -клетки, эффекторы клеточного иммунитета) начинают многократно рециркулировать, попадая сначала в лимфу, затем - в кровь [1].

Изучение локального воспалительного ответа у больных с ЯБ, ассоциированной с HP, показало, что возбудитель стимулирует продукцию противовоспалительного цитокина – интерлейкина 8 (IL-8), как клетками желудочного эпителия, так и активированными макрофагами. Он продуцируется моноцитами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками; привлекает в очаг повреждения нейтрофилы и Т-лимфоциты, регулирует адгезию лейкоцитов. Одним из главного запуска и стимуляции продукции IL-8 является липополисахарид клеточной стенки HP. Выявлена прямая корреляционная зависимость между нейтрофильной инфильтрацией слизистой желудка и уровнем секреции IL-8. Активизируя нейтрофилы, IL-8 осуществляет их дегрануляцию, обеспечивая выброс лизосомальных ферментов, лейкотриенов и реактивных метаболитов кислорода, повреждающих слизистую оболочку. В свою очередь, активизированные нейтрофилы продуцируют IL-8, развивая «замкнутый круг воспаления» и далее усугубляя имеющиеся нарушения. Помимо хемотаксического действия на микрофаги, IL-8 также стимулирует освобождение гастрина из G-клеток, и соответственно повышается кислотопродукция. H. pylori индуцирует также выработку макрофагами TNF- α , IL-6 [39,86].

Таким образом, они мигрируют по всему организму и поражают клетки-мишени [18]. Следует отметить, что воспаление усиливает проницаемость сосудов и медиаторы поступают в кровоток. В следствие этого проявляются местная и общая воспалительные реакции, активизируется гуморальное звено иммунного ответа, а в системном кровотоке появляются специфические IgG к HP [95]. Известно, что выработка антител зависит от многих факторов: степени иммуногенности белков возбудителя, нормального функционирования системы факторов неспецифической защиты (фагоцитарная активность лейкоцитов, содержание компонентов системы комплемента и лизоцима), наличия цитокинов Th2-пути иммунного ответа (IL-4 и IL-10).

При этом очень важно участие эпителиальных клеток в синтезе цитокинов [94,65,100]. Кроме того, длительный хронический процесс угнетает выработки антител, чему также способствуют факторы, связанные с истощением макроорганизма и/или с ингибирующим действием микроорганизма.

Таким образом, можно утверждать, что и местный иммунный ответ, так же, как и системный, имеют противовоспалительный характер. Из двух классов Т-лимфоцитов-хелперов (CD4 $^{+}$) при ЯБ доминирует Th-фенотип, который секретирует противовоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α). Одновременно, с развитием в слизистой желудка иммунного воспаления происходит экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8 $^{+}$). В результате повышения агрессивности желудочного сока и ослабле-

ния факторов защиты слизистой желудка образуется язвенный дефект [42,44,55]. Однако пока еще ведется дискуссия по поводу пускового фактора развития язвенного дефекта: наличие патогенного микроба, нарушающего местный иммунитет, или, все-таки, генетический полиморфизм, возникший в процессе онтогенеза, как адаптация к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды организма. Несомненным остается тот факт, что «язва является местным выражением каких-то общих нарушений». Рассматривая патогенез язвенной болезни, нужно понимать, что ее формирование, слизистой желудка, или и в двенадцатиперстной кишке ассоциировано с дисбалансом местных факторов «защиты» и «агрессии». При этом роль *H.pylori* в возникновении и прогрессировании данного недуга далеко неоднозначна.

Из множества полиморфных генов цитокинов в развитии воспаления важное значение имеют антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа). Доказано, что у носителей с генетическим перевесом выработки ИЛ-1РА воспалительный ответ более длительный, что может стать причиной хронизации воспаления [7,41,51,70, 105]. ИЛ-1РА - противовоспалительным цитокин, который связываясь с рецептором ИЛ-1, препятствует активизации внутриклеточного сигнального каскада этого цитокина [58,59]. Ген, кодирующий ИЛ-1РА, расположен на хромосоме 2 и имеет полиморфный участок в интроне 2, включающем различное число тандемных повторов размером 86 п.о. [85,101]. Описаны 5 аллелей, из которых аллель 2 ассоциируется с различными воспалительными заболеваниями [80,81,90]

Известно, что содержание ИЛ-1РА в плазме крови зависит и совместно регулируется генами ИЛ-1β и ИЛ1RN, а носительство ИЛ1RN*2 вызывает повышенный уровень как циркулирующего ИЛ-1РА, так и ИЛ-1β активизация последнего является следствием сверх выработки ИЛ-1РА [7,31,70]. Согласно этой версии, при реализации воспалительного ответа у носителей генетической перевеса содержания ИЛ-1РА количество антагонистов рецептора ИЛ-1 вырабатывается больше, чем необходимо для адекватной реализации воспаления, что вызывает компенсаторное усиление синтеза ИЛ-1β. В ответ на это вырабатывается еще большее количество ИЛ-1РА.

Таким образом, сочетание генов ИЛ1B и ИЛ1RN, определяющих увеличение выработки ИЛ-1РА, значительно удлиняет процесс воспалительного ответа [26,70]. Доказано, что полиморфные варианты гена ИЛ-1β при язвенной болезни являются высоко продуцирующими. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высоко продуцирующему аллелю ИЛ-1β, усиливается синтез данного цитокина в 2–4 раза выше, чем у носителей дикого аллеля в гомозиготном состоянии [22,105]. Можно предположить, что высокие показатели про воспалительные цитокины выгодны для макроорганизма. Однако при наличии полиморфного варианта ИЛ-1β выработка кислоты более ингибируется *H. Pylori* колонизирует желудок и воспаление прогрессирует. Снижение содержания кислотной продукции и со временем (потеря желез) вызывает атрофию слизистой оболочки желудка [9,22].

Ген ФНО-альфа картирован на хромосоме 6p21.3 в регионе главного комплекса гистосовместимости. В 1992 г. А. G. Wilson и соавт. [247] идентифицировали транзицию G→A в положении -308 промотора этого гена. Они установили, что аллель -308A ассоциирован с более высокой интенсивностью продукции цитокина. В дальнейшем было установлено, что наличие полиморфизма в позиции -308 (аллель А) реализуется на уровне транскрипционного фактора (AP-2), с усилением процесса транскрипции [49].

В публикациях указано, что определенные аллели генов противовоспалительных белков (интерлейкинов, интерферонов) существенно повышают риск развития агрессивного течения хронического гастрита (атрофический гастрит, язва двенадцатиперстной кишки, рак желудка) [58], но в Узбекистане подобные исследования не проводились. Необходимо отметить, что иммуногенетические аспекты этиопатогенеза язвенной болезни освещены преимущественно у лиц старше 18 лет. Но невозможно поставить знак равенства между генно-фенотипическими ассоциациями, выявленными у взрослых пациентов с язвенной бо-

лезною, и детьми. Это обусловлено, прежде всего, «функциональной незрелостью» иммунных механизмов в детском возрасте, а также наличием так называемых, «критических периодов развития иммунитета». В этот период может и проявиться реакция организма в ответ на типичное воспаление и отсутствовать фенотипическое проявление генетического полиморфизма на реализацию и течение заболевания.

Цитокины играют важную роль в развитии и течении заболеваний разных органов и систем, в том числе гастродуоденальной области. По содержанию про- и противовоспалительных интерлейкинов в крови можно судить об интенсивности, распространенности и продолжительности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, это очень важно для определения тяжести течения, прогрессирования прогнозировании исхода гастродуоденальной патологии.

Таким образом, исследование генов-медиаторов иммунного воспаления, при деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной зоны у детей, является одной из приоритетных задач в раскрытии патогенетических аспектов развития и течения ЯБ, а также в целях выявления генетических факторов риска осложнений заболевания.

На сегодняшний день гастродуоденальная патология представляет собой системное мультифакториальное заболевание с полигенным вариантом наследования, при этом НР-инфекцию можно рассматривать как один из важных, но действующих преимущественно местных факторов патогенеза гастродуоденита, язвенной болезни, и как индикатор риска ее рецидива. В то же время изучение генетических основ иммунного реагирования при болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, в частности, полиморфизмов генов IL-1 β , IL-8, FNO α позволяют расширить этиопатогенетические представления о заболевании и выявить генетические факторы риска определенных осложнений.

Использованная литература:

1. Агеева Е.С. Эффекты цитокинов в патогенезе helicobacterpylori-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни // Сибирский медицинский журнал, 2014, №2. С5-8.
2. Агеева, Е. С. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования Helicobacterpylori у жителей Республики Хакасия / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева и др. // Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. - №4. - С. 16-21.
3. Агеева, Е. С. Популяционные особенности ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки у хакасов / Е.С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева // Терапевтический архив. - 2011. - №2. - С.16-19.
4. Агеева, Е. С. Роль нарушений системы цитокинов в патогенезе Helicobacterpylori- ассоциированной патологии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, В. М. Иптышев и др. // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 6. - С. 5-9.
5. Агеева, Е. С. Этнопопуляционные особенности распределения полиморфизма гена IL-10 при Helicobacterpylori-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева и др. // Бюллетень сиб. Медицины. - 2011. - №3. - С. 14-18.
6. Барановский А.Ю., Калинина Н.М., Давыдова Э.А. и др. Сравнение местной продукции ЦК у больных язвенной болезнью и хроническим НР-ассоциированным гастритом // Гастробюллетень. - 2001. - №2-3. - С.13.
7. Васильева, Г. И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. - 2020. - № 5 - С. 11 -17.
8. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства ил-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т.4. — № 2. — С.1-12.
9. Громова А.Ю., Симбирцев А.С., Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. 2015. № 2. С. 24-35.
10. Джулай Г.С. Хронический гастрит на перекрестке мнений гастроэнтеролога, вегетолога и психолога [Текст] / Г.С. Джулай // Российский гастроэнтерологический журнал. - 2020. - № 2. - С. 101.
11. ДубцоваЕ.А., СоколоваГ.Н., Трубицина И.Е. Содержание цитокинов при часто рецидивирующей форме

- язвенной бо-лезни двенадцатиперстной кишки // Медицинская иммуно-логия. - 2002. - Т 4. №2. - С.148.
12. Захарова Е.С., Дворяковский И.В., Шеляпина В.В. Морфофункциональные особенности билиарной системы у детей // Рос. Мед.журн.-2011.-№ 5.-С.36-38.
13. Ивашкин В. Т Основные понятия и положения фунда-ментальной иммунологии // Российский журнал гастроэнте рол., гепатол. и колопроктол. - 2018. - №4. - С.4-13.
14. Ильина, А. Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов и др. // Научнопрактическая ревматология. - 2011. - № 3. - С. 62-71.
15. Исаков В.А., Домрадский И. В.Хеликобактериоз. - М., 2003. - С.235-245.
16. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.
17. Касохов Т.Б., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Цораева З.А., Хубаева И.В., Касохова В.В., Дзебисова Ф.С. Значение показателей цитокинов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
18. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуля-ции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2012. - №2. - С.77-79.
19. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В. и др. Практические аспекты и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. - Новосибирск: Наука, 2019. - 274 с.
20. Козлова И.П., Александрова В.А., Симбирцев А.С. и др. Особенности иммунного статуса у детей с Н. ру-логи- ассоциированной гастродуоденальной патологией // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., ко-лопроктол. 2002. - Т 12. №5. - С.112.
21. Кондрашина Э.А. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 1, № 4. – С. 1-11.
22. Коненков, В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов ци-токинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. - 2013. -Т. 5. - № 1 -2. - С. 11 - 28.
23. Кононов А.В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при Helicobacterpylori-инфекции // Арх. па-тологии. 2019. № 71 (5). С. 57-63.
24. Корниенко Е.А.: Клинико-диагностическая характеристика заболеваний гастродуоденальной зоны НР-ассоциированной патологии: Автореф. дисс. канд.мед.наук.- Москва, 2000.- 21 с.
25. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г, Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэн-терологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 17-26.
26. Маев, И. В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-10 при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю. А. Кучеря-вый, Т. С. Оганесян // Российский журнал Гастроэнторологии, Гепатологии, Колопроктологии. - 2008. - Т. 18. - № 5. -С. 4 - 11.
27. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии // Клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С.63-65.
28. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов Helicobacterpylori на кли-нико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков // Педиатрия, 2007. - № 5. - Т. 86 - С. 28
29. Москалев А.В. Роль цитокинов и вегетативного обеспечения в патогенезе язвы двенадцатиперстной киш-ки, ассоциированной с наследственными нарушениями соединительной ткани/ А.В. Москалев, А.С. Ру-дой // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, № 2. – С.42-51.
30. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Гетерогенность цитокинов в иммуннопатогенезе язвы двенад-цатиперстной кишки, эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушения-ми соединительной ткани // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – 1 (49). – С. 101-110.
31. Павлов О.Н. Цитокиновый статус при инфекции Helicobacterpylori / О.Н. Павлов // Цитокины и воспале-ние. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 24-28.
32. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов ци-токинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской меди-цины - 2010. - №3. - С. 91-98.
33. Семин С.Г., Сарочов А.Б., Семина С.Б. и др. Можно ли избежать осложнений хеликобактерной инфек-ции // Интернет.
34. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - № 6. - С.5-8.
35. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 16-22.
36. Смиян, А. И. Динамика интерлейкинов 10 и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями / А. И. Смиян, Т. П. Бында // Педиатрия.2009. - Т. 87. - №2. - С. 39-42.
37. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: руко-водство для врачей. - СПб., 1998. - 113 с.

38. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. - 2001. №5. - С.4-7.
39. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. - НТФФ Полисан, г. Санкт-Петербург - 1998. - 113 с.
40. Хомерики С.Г. *Helicobacter pylori* – индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка: традиционные представления и новые данные // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 37-46.
41. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастро-энтерологии. - М.: Анархис, 2003. - 96 с.
42. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 224.
43. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 8. – С.11-18.
44. Черемней Л.Г. Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний органов пищеварения у школьников Молдовы: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.-Москва, 1991.- 21 с.
45. Черешнев В.А. Иммунные молекулярно-клеточные механизмы воспаления / В.А. Черешнев, Н.А. Щепина. – Пермь: ПГМА, 2004. – 52 с.
46. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Молекулярные механизмы цитокиновой регуляции апоптоза лимфоцитов // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т.10. №2. - С.176.
47. Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Надыршина Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни. Медицинская генетика. 2014;13(11):4-14.
48. Этиология (причины и теории) язвенной болезни. Почему возникает язвенная болезнь? [электронный ресурс]. – Режим доступа: [prizvanie.su/e – tiologiya – prichinyi – yazvennoy – b/](http://prizvanie.su/e-tiologiya-prichinyi-yazvennoy-b/) (дата обращения: 06.03.2016).
49. Ярилин А.А. Иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медия, 2010- 749 с., Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Надыршина Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни. Медицинская генетика. 2014;13(11):4-14.
50. Abraham L. J., Kroeger K. M. // J. Leukocyte Biol. – 1999. – Vol. 66, № 4. – P. 562–566., Kroeger K. M., Abraham L. J. // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1996. – Vol. 40. – P.43–51.
51. Arend, W. P. Biological role of interleukin 1 receptor antagonist isoforms / W. P. Arend, C. J. Guthridge // Ann. Rheum. Dis. - 2000. - Vol. 59. - Suppl. 1. - P. i60-i64.
52. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Pathological Changes in the Gastric Mucosa in Chinese Children./ Y. Yu [et.al.] // Intern. Med. 2014. - Vol.53, №2. – P. 83-88.
53. Basso, D. *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2 / D. Basso, M. Scriver, A. Toma, et al. // Int. J. Clin. Lab. Res. - 1996. - Vol. 26. - P. 207 - 210.
54. Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways//Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 227–234.
55. Bodger, K. Gastric mucosal secretion of interleukin-10: relations to histopathology, *Helicobacter pylori* status, and tumor necrosis factor-alpha secretion / K. Bodger, J. I. Wyatt, R. V. Heatley // Gut. - 1997. - Vol. 40. - P. 739 - 744
56. Brush cytology: *Helicobacter pylori* and unexpected *Giardia* [Text] / V. Dalla Libera, R. Scagliarini, N. Ricci, G. Carli, P. Pazzi // Gastrointest. Endosc. - 1995. -Vol. 41, N6.-P. 617-618.
57. Camargo M.C., Mera R., Correa P. et al. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. V. 15. P. 1674-1687.
58. Crabtree, J. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa / J. Crabtree, J. Wyatt, L. Trejdosiewicz, et al. // J. Clin. Path. - 1994. - Vol. 47. P. 61 - 66.
59. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of cancer // Nature. 2000. V. 404. P. 398-402.
60. El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D. et al. Pro-inflammatory genotypes of IL-1beta, TNF-alpha and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or oesophageal adenocarcinoma // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, No. 5 (suppl. 1). – P. 86.
61. Farshad S., Rasouli M., Jamshidzadeh A. et al. IL-1P (+3953 C/T) and IL-8 (-251 A/T) gene polymorphisms in *H. pylori* mediated gastric disorders // Iran J Immunol - 2010. - Vol. 7. - P. 96-108.
62. Fisman E.Z., Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal // Cardiovascular Diabetology. - 2010. - Vol. 6., Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation // Arthritis Research and Therapy - 2006. - Vol. 8. - P. 6.
63. Garcia-Gonzalez M.A., Savelkoul P.H.M., Benito R. et al. No allelic variant associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer disease // International Journal of Immunogenetics - 2005. - Vol. 32. - P. 299-306.
64. Gatti L.L., Zambaldi M.T., de Labio R.W. et al. Interleukin-6 polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Brazilian adult patients with chronic gastritis // Clinical and Experimental Medicine. - 2005. - Vol. 5. - P. 112-116.
65. Gyulai Z.I., Gergely K.I., Andrea T. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*

- cobacter pylo- ri-induced duodenal ulcer // Eur. Cytokine Netw. - 2004. - Vol. 15. - P. 353-358.
66. Helicobacter pylori cag A, ice A and vacA status in Taiwanese patients with peptic ulcer and gastritis / C.L. Perng, H.J. Lin, I.C. Sun et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - Vol. 18, N 11. - P. 1244-1249.
67. Hoffmann, S. C. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes / S. C. Hoffmann, E. M. Stanley, E. Darrin Cox, et. al. // Transplantation. - 2001. - Vol. 72. - P. 1444-1450.
68. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F. et al. Genetic Polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not Polymorphisms of TLR4 Genes, Are Associated with Helicobacter pylori-Induced Duodenal Ulcer and Gastritis // Helicobacter. - 2007. - Vol. 12. - P. 124-131.
69. Hofner, P. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulcer and gastritis / P. Hofner, Z. Gyulai, Z.F. Kiss // Helicobacter. - 2007. - Vol. 12. - № 2. - P. 124-131.
70. Hold G.L., Mukhopadhyay I., Monie TP. Innate Immune Sensors and Gastrointestinal Bacterial Infections // Clinical and Developmental Immunology. - 2011. - Vol. 2011. - P. 1-11.
71. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes // Eur. J. Immunol. - Vol. 28. - P. 2598-2602.
72. Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S. et al. Effect of polymorphisms on gastric mucosal interleukin-1 beta production in Helicobacter pylori infection // Gastroenterology. 2002. V. 123. P. 1793-1803.
73. Juge-Aubry, C. E. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue / C. E. Juge-Aubry, E. Somme et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89. - № 6. - P. 2652-2658.
74. Jung, M. Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy / M. Jung, R. Sabat, J. Kratzschmar et al. // Eur. J. Immunol. - 2004. - Vol. 34. - P. 481-493.
75. Kang J.M., Kim N., Lee D.H. et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on Helicobacter pylori-induced gastroduodenal diseases in Korea // J. Clin. Gastroenterol. - 2009 - Vol. 43. - P. 420-428.
76. Katagiri, M. Increased cytokine production by gastric mucosa in patients with Helicobacter pylori infection / M. Katagiri, M. Asaka, M. Kobayashi, et al. // J. Clin. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 25, Suppl. 1. - P. S211-214.
77. Khaled W.T., Read E.K.C., Nicholson S.E., et al. The IL-4/ IL-13/Stat6 signalling pathway promotes luminal mammary epithelial cell development // Development. - 2007. - Vol. 134. №15. - P. 2739-2750
78. Lanas A., Garcia-Gonzalez M.A., Santolaria S. et al. TNF and LTA gene polymorphisms reveal different risk in gastric and duodenal ulcer patient // Genes and Immunity. - 2001. - Vol. 2. - P. 415-421.
79. Lee S.-G., Kim B., Yook J.-H. et al. TNF/LTA polymorphisms and risk for gastric cancer/duodenal ulcer in the Korean population // Cytokine. - 2004. - Vol. 28. - P. 78-82.
80. Lu, W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-10, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor alpha and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu, K. Pan, L. Zhang et al. // Carcinogenesis. - 2005. - Vol. 26. - P. 631-636.
81. Lucey D.R., Clerici M., Shearer G.M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases // Clinical Microbiology Reviews. - 1996. Vol. 9. №4. - P. 532-562.
82. Mansfield J. C., Holden H., Tarlow J. K. et al. // Gastroenterology. - 1994. - Vol. 106. - P. 637-642.
83. Modi W.S., Dean M., Matsushima K. et al. Chromosome mapping and RFLP analyses of monocyte-derived neutrophil chemoattractant factor (MDNCF/IL-8). (Abstract) // Cytogenet. Cell Ge-net. - 1989. - Vol. 51. - P. 1046.
84. Mosser, D. M. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine / D. M. Mosser, X. Zhang // Immunol. Rev. - 2008. - Vol. 226. - P. 205-218.
85. Nasta F., Ubaldi V., Pace L., et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibits GATA-3 but not T-bet mRNA expression during Th cell differentiation // Immunology. - 2006. - Vol. 117. P. 358-367.
86. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization // Nucleic Acids Res. - 1985. - Vol. 13. - P. 6361-6373.
87. Normark S., Nilsson C., Normark B.H., Hornef M.W. Persistent infection with Helicobacter pylori and the development of gastric cancer // Adv. Cancer Res. - 2003. - Vol. 90. - P. 63-89.
88. Ohyauchi, M. The polymorphism interleukin 8 -251A/T influences the susceptibility of Helicobacter pylori related gastric diseases in the Japanese population / M. Ohyauchi, A. Imatani, M. Yonechi et al. // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 330-335.
89. Perez-Perez G.I., Garza-Gonzalez E. et al. Role of cytokine polymorphisms in the risk of distal gastric cancer // Developm. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. - 2005. - Vol. 14. - P. 1869-1873.
90. Prinz C., Neumayer N., Mahr S. et al. Functional impairment of rat enterochromaffin-like cells by interleukin 1 beta // Gastroenterology. - 1997. - Vol. 112. - P. 364-375.
91. Rad R., Prinz C., Neu B. et al. // J. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 188. - P. 272-281.
92. Rad, R. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during Helicobacter pylori infection / R. Rad, A. Dossumbekova, B. Neu, et. al. // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1082-1089.

93. Rieder G., Einsiedl W, HatzR.A., et al. Comparison of CXC chemokines ENA-78 and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis // *Infection and Immunity*. - 2001. - Vol. 69. - P.81-88.
94. Rudnicka K., Wlodarczyk M, Moran A. P., et al. *Helicobacter pylori* antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity // *Microbiology and Immunology*. - 2012 -Vol. 56. №1. P.62-75.
95. Sasidharan S., Uyub A. M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic healthy blood donors in Northern Peninsular Malaysia // *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. - 2009. - Vol. 103. №4. - P.395-398.
96. Schepp W., Dehne K., Herrmuth H. et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1094–1105.
97. Sewald X., Jimenez-Soto L., Haas R. PKC-dependent endocytosis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in primary T lymphocytes // *Cell Microbiology*. - 2011. - Vol. 13. №3. - P.482-496.
98. Sutherland G.R., Baker, E., Callen, D.F. et al. Interleukin 4 is at 5q31 and interleukin 6 is at 7p15 // *Hum. Genet.* - 1988. - Vol. 79. - P. 335-337.
99. Taguchi, A. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan / A. Taguchi, N. Ohmiya, K. Shirai et al.// *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* - 2005. - Vol. 14. - P. 2487-2493.
100. Tannaes T., Bukholm I.K., Bukholm G. High relative content of lysophospholipids of *Helicobacter pylori* mediates increased risk for ulcer disease // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. - 2005. - Vol. 44. - P.17-23.
101. Tarlow J. K., Blakemore A. F., Lennard A. et al. // *Hum. Genet.* -1993. – Vol. 9. – P.403–404.
102. Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K. et al. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. 559–564.
103. Wilson A. G., Di Giovine F. S., Blakemore A. I., Duff G. W. // *Hum. Mol. Genet.* – 1992. Vol. 1, N 5. – P. 353.
104. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor a promoter on transcription activation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1997. - Vol. 94. - P. 3195-3199.
105. Witkin S.S., Gerber S., Ledger W.J. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 204-209.
106. Yin Y.-W., Hua A.-M., Sunb Q.-Q. et al. Association between interleukin-8 gene 251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: A meta-analysis // *Hum. Immunology*. - 2013. - Vol. 74. - P. 125-130.
107. Zhang B.-B., Liu X.-Z., Sun J. et al. Association between TNFα Gene Polymorphisms and the Risk of Duodenal Ulcer: A Meta-Analysis // *Plos one*. - 2013. - Vol. 8. - P. 1-7.