

УДК 616-092:612.017.1

ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО, АТРОФИЧЕСКОГО И УЛЬЦЕРОЗНОГО ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е.А.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: MatveevaLjubovI@mail.ru

Целью исследования стало определение сывороточной концентрации цитокинов у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка. Иммуноферментным методом в сыворотке крови 160 обследуемых пациентов и 30 клинически здоровых лиц определяли уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -17, -18. У больных отмечались изменения сывороточных концентраций изучаемых цитокинов, взаимосвязанные со степенью воспаления, стадией атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ). Увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18 способствует реализации воспалительного, язвенного и атрофического процессов в СОЖ с постепенным компенсаторным включением цитопротективных и репаративных механизмов. Количество ИЛ-4 и ИЛ-10 в фазе обострения воспалительного и особенно язвенного процессов минимально, нарастает при прогрессировании атрофии СОЖ, ограничивая действие провоспалительных цитокинов и усиливая репарацию слизистой. Учитывая каскадность активации и плеiotропность цитокинов, для адекватной оценки течения заболеваний гастродуоденальной зоны желательна одновременное определение сывороточных концентраций ряда про- и противовоспалительных интерлейкинов с проецированием на иммунный статус конкретного пациента.

Ключевые слова: цитокин, интерлейкин, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка

THE PROFILE INTERLEUKINS BLOOD IN RELATION TO THE SEVERITY OF INFLAMMATION, ATROPHIC AND ULCEROUS PROCESSES IN THE GASTRIC MUCOSA

Matveeva L.V., Mosina L.M., Mitina E.A.

FSBEI HPE «MSU name N.P. Ogarev», Saransk, e-mail: MatveevaLjubovI@mail.ru

The aim of the study was to determine serum concentrations of cytokines in patients with chronic gastritis, gastric ulcer. ELISA in serum 160 patients and 30 clinically healthy persons determined levels of interleukin (IL)-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -17, -18. The patients had abnormal serum concentrations of the studied cytokines related to the degree of inflammation, the stage of atrophy of the gastric mucosa (GM). Increased concentrations of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 promotes realization of inflammatory, ulcerous and atrophic processes in gastric mucosa with gradual compensatory inclusion cytoprotective and repair mechanisms. Quantity of IL-4 and IL-10 at acute inflammation and especially at ulcerous processes minimal, increases at progression atrophy gastric mucosa, limiting action of proinflammatory cytokines, increasing repair mucosal. Given the cascade activation and the pleiotropic cytokine, to adequately assess the course of diseases gastroduodenal zone is desirable simultaneous determination of serum concentrations of pro- and antiinflammatory interleukins with the projection on the immune status of the patient.

Keywords: cytokin, interleukin, chronic gastritis, peptic ulcer

Течение физиологических процессов и выраженность патологических реакций в организме контролируются нейро-эндокринно-иммунными воздействиями, среди которых важную роль играют цитокины. Цитокиновой регуляцией обеспечиваются пролиферация, дифференцировка, функционирование клеток, межклеточные и межсистемные взаимодействия, направление и характер иммунного ответа на внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза. Установлено, что цитокины не однородны по строению, функциональной активности, клеткам-продуцентам [3, 4, 9]. Наибольшее число медиаторов иммунитета, открытых как продукт и факторы взаимодействия лейкоцитов, отнесено к интерлейкинам (ИЛ). Изучение сывороточных и тканевых концентраций цитокинов с определением их патогенетического значения при соматических заболеваниях

различной локализации представляет значительный научно-практический интерес, способствуя уточнению и модификации диагностических алгоритмов, индивидуальной иммунокоррекции лечения.

Согласно данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ» [12], в Республике Мордовия (РМ) в последние годы отмечается неустойчивая тенденция к росту первичной заболеваемости населения болезнями органов пищеварения, что особенно настораживает при снижении аналогичного общероссийского показателя. Так, в 2005 г. в РМ количество лиц с впервые в жизни установленным диагнозом заболевания органов пищеварения на 100000 населения составляло 3480, в 2009 г. – 3666,5, а в 2010 г. – 3838,4 и превысило аналогичный показатель в Приволжском федеральном округе на 7,4%, в Российской Федерации в целом – на 14%. Количество лиц

с впервые установленным диагнозом гастрита и дуоденита на 100000 населения в 2005 г. в РМ составляло 438, в 2009 г. – 444,9, в 2010 г. – 474,9, с диагнозом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в 2005 г. – 131,2, в 2009 г. – 147,8, в 2010 г. – 146,9. Наблюдающаяся динамика свидетельствует о необходимости уточнения патогенетических механизмов развития заболеваний гастродуоденальной зоны и модификации применяемых лечебно-диагностических стандартов.

По данным Г.Н. Соколовой и В.Б. Потаповой [7], уровни тканевых и сывороточных цитокинов при язвенной болезни изменяются однонаправлено, при этом в сыворотке увеличение концентрации более выражено, чем в слизистой оболочке, и отражает динамику патологического процесса. Приведенные данные определили направление и цель исследования.

Цель исследования – изучить сывороточные концентрации интерлейкинов и патогенетическое значение их изменений у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка в стадии обострения.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, 2-часовая рН-метрия) обследование 160 пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Саранска с заболеваниями гастродуоденальной зоны и 30 клинически здоровых лиц.

Больные с обострением хронического гастрита (66 мужчин (55,9%), 52 женщины (44,1%), средний возраст по группе – $43,9 \pm 7,5$ года, длительность заболевания в среднем – $13,2 \pm 5,1$ года) были разделены на группы в зависимости от степени воспаления и стадии атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ), определенных морфологически [1], нарушения желудочной секреции. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом с сохраненной секреторной функцией (рН 1,6–2,0), во 2-ю – 40 больных очагово-атрофическим (I–II ст.) гастритом с умеренной секреторной недостаточностью (рН 2,1–3,4), в 3-ю – 36 пациентов с распространенным атрофическим (III–IV ст.) гастритом с выраженной гипосекрецией (рН 3,8–5,0). 42 пациента с обострением язвенной болезни желудка (рН 1,0–2,1) (мужчины – 57,5%, женщины – 42,5%) были объединены в 4-ю группу. Средний возраст больных составил $52,5 \pm 10,1$ года, длительность заболевания – $16,4 \pm 8,6$ года.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых добровольцев (мужчины – 53,3%, женщины – 46,7%, средний возраст – $36,2 \pm 10,3$ года), подобранных по принципу случайной выборки, не курящих и не имеющих на момент обследования клинических, лабораторных и инструментальных (ЭГДС) признаков обострения гастропатологии. Статистически значимых отличий по полу и возрасту между группами не выявлено.

Кровь в объеме 5 мл забиралась при получении информированного согласия обследуемых до нача-

ла активного лечения в утренние часы натощак из локтевой вены в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20–25°C). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше –20°C до комплектации, необходимой для заполнения микропланшета тест-системы для иммуноферментного анализа (не более 6 недель).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18 с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), следуя приложенным инструкциям. Фирмой-производителем диагностических тест-систем рекомендовано считать нормальным уровень ИЛ-1 β , находящийся в диапазоне 0–11 пг/мл, ИЛ-2 – 0–10 пг/мл, ИЛ-4 – 0–4 пг/мл, ИЛ-6 – 0–10 пг/мл, ИЛ-8 – 0–10 пг/мл, ИЛ-10 – 0–31 пг/мл, ИЛ-17 – 0–5 пг/мл, ИЛ-18 – 104–640 пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента – t и степени вероятности – p. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования их обсуждение

У обследованных пациентов сывороточный уровень ИЛ-1 β достоверно повышался относительно средних значений контрольной группы: в 1-й группе – на 169,3%, во 2-й – на 136,5%, в 4-й – на 192,7%, в 3-й группе статистически значимых отличий не выявлено. Сывороточный уровень ИЛ-2 (таблица) превышал контрольные значения во всех группах больных ($p_k < 0,01$ – $p_k < 0,001$). Количество данного цитокина у пациентов с распространенным атрофическим (III–IV ст.) гастритом было больше средних цифр больных неатрофическим гастритом на 169,9% ($p_1 < 0,01$) и значений больных очагово-атрофическим (I–II ст.) гастритом на 117,2% ($p_2 < 0,05$). При обострении язвенной болезни желудка отмечалось увеличение концентрации ИЛ-2 на 114,1% относительно среднего уровня показателя у больных неатрофическим гастритом ($p_1 < 0,05$).

Количество ИЛ-4 превышало средние значения контрольной группы в 1-й группе обследованных пациентов на 76,4%, во 2-й – на 119,2% ($p < 0,05$), в 3-й – на 128,4% ($p < 0,05$), в 4-й – на 66,3%. Сывороточный уровень ИЛ-6 у обследованных пациентов был выше средних значений контрольной группы: в 1-й группе – на 64,5%, во 2-й – на 78,1% ($p_k \leq 0,05$), в 3-й – на 35,7%, в 4-й группе – на 89,3% ($p_k < 0,05$).

Сывороточная концентрация интерлейкинов при заболеваниях желудка (пг/мл)

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
IL-1 β	3,81 \pm 0,64	10,26 \pm 2,04, $p_k < 0,001$	9,01 \pm 1,82, $p_k < 0,01$	6,76 \pm 1,63	11,15 \pm 2,53, $p_k < 0,01$
IL-2	2,56 \pm 0,71	8,44 \pm 1,86, $p_k < 0,01$	10,49 \pm 1,94, $p_k < 0,001$	22,78 \pm 5,38, $p_k < 0,001$, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$	18,07 \pm 3,92, $p_k < 0,001$, $p_1 < 0,05$
IL-4	2,08 \pm 0,53	3,67 \pm 1,02	4,56 \pm 1,08, $p_k < 0,05$	4,75 \pm 1,13, $p_k < 0,05$	3,46 \pm 0,98
IL-6	3,92 \pm 0,78	6,45 \pm 1,75	6,98 \pm 1,32, $p_k < 0,05$	5,32 \pm 1,25	7,42 \pm 1,51, $p_k < 0,05$
IL-8	4,16 \pm 0,82	14,47 \pm 2,19, $p_k < 0,001$	15,03 \pm 3,10, $p_k < 0,001$	7,46 \pm 1,93	27,58 \pm 5,52, $p_k < 0,001$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,001$
IL-10	11,53 \pm 1,69	13,52 \pm 2,63	11,98 \pm 2,04	14,42 \pm 2,95	7,52 \pm 1,46
IL-17	2,84 \pm 0,65	6,25 \pm 1,78	6,61 \pm 1,2, $p_k < 0,01$	10,8 \pm 2,03, $p_k < 0,001$	11,56 \pm 1,72, $p_k < 0,001$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$
IL-18	246,8 \pm 20,61	304,1 \pm 23,8	346,7 \pm 32,5, $p_k < 0,01$	392,4 \pm 43,6, $p_k < 0,001$	362,5 \pm 27,4, $p_k < 0,001$

Примечания: ^{a)} p_k – статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой; ^{b)} p_1, p_2, p_3 – статистически значимые различия при сравнении с 1, 2, 3 группами больных соответственно.

Количество ИЛ-8 статистически значимо превышало средние значения контрольной группы ($p_k < 0,001$) в 1-й, 2-й и 4-й группах. Наибольшие концентрации исследуемого медиатора определялись у больных язвенной болезнью желудка (рисунок). Значения ИЛ-8 в среднем по 4-й группе были достоверно больше, чем в группах сравнения: на 90,6% относительно 1-й группы, на 83,5% относительно 2-й группы, на 269,7% относительно 3-й группы.

Сывороточный уровень ИЛ-10 у обследованных пациентов достоверно не отличался от значений контрольной группы, но, учитывая его значимость как противовоспалительного цитокина, следует отразить динамику изменений его концентрации. Количество ИЛ-10 увеличивалось в 1-й группе относительно средних цифр контрольной группы на 17,3%, во 2-й группе – на 3,9%, в 3-й группе – на 25,1%, а в 4-й группе снижалось на 34,8%.

Количество ИЛ-17 в сыворотке крови обследованных пациентов достоверно повышалось относительно средних значений контрольной группы во всех группах сравнения, статистически значимые различия наблюдались между 1-й, 2-й и 4-й группами. Значения ИЛ-17 в среднем по 4-й группе были больше цифр 1-й группы на 85%

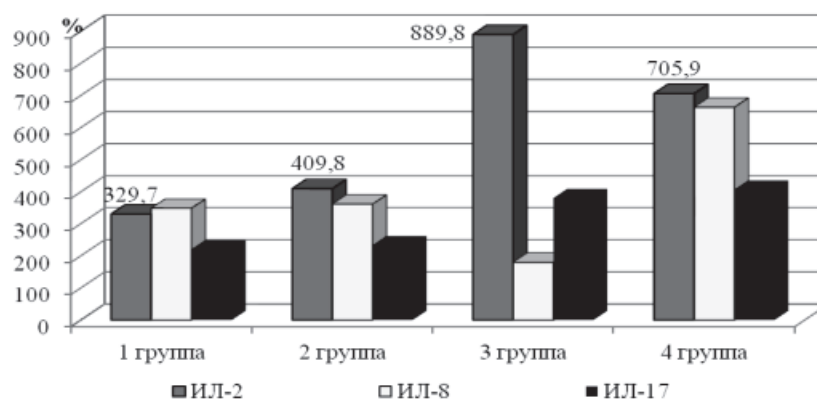
($p_1 < 0,05$), на 74,9% относительно 2-й группы ($p_2 < 0,05$). Концентрация ИЛ-17 > 5 пг/мл определилась у 65,4% больных: у 42,9; 75; 78,6; 65,6% пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно.

Сывороточный уровень ИЛ-18 у обследованных пациентов повышался относительно средних значений контрольной группы в 1-й группе на 23,2%, во 2-й, 3-й и 4-й группах – на 40,5% ($p_k < 0,01$), 58,9% ($p_k < 0,001$), 46,9% ($p_k < 0,001$) соответственно.

Увеличение сывороточной концентрации ранних провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, выявленное в 1-й, 2-й, 4-й группах больных, определяет выраженность воспалительного и язвенного процессов в СОЖ. Рядом ученых [9] показана способность ИЛ-1 β , ИЛ-6 индуцировать на эндотелиоцитах экспрессию молекул адгезии, облегчающих миграцию моноцитов и нейтрофилов из сосудов в ткани. ИЛ-8, увеличивая внутриклеточную концентрацию Ca²⁺, может стимулировать эндотелиальную адгезию нейтрофилов и экстравазацию, приводить к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, лейкотриенов, активных кислородных радикалов, повреждающих СОЖ [3, 6, 9]. Кроме того, возможна реализация язвенного действия глюкокортикостероидов, увеличение

уровня которых опосредовано индукцией ИЛ-1 β и способствует гиперсекреции соляной кислоты и пепсиногенов, уменьшению слизиобразования, ухудшению регенераторных процессов [10]. Важным механизмом повреждения является нарушение кровоснабжения слизистой под действием ИЛ-1 β , ИЛ-8 за счет усиления свертывания крови, угнетения фибринолиза, развития тромбозов в микроциркуляторном русле и кровоизлияний в тканях [9]. Прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений СОЖ, созданию условий для ко-

лонизации *H. pylori* может способствовать выраженное угнетение секреции соляной кислоты под действием ИЛ-1 β и в меньшей степени ИЛ-17 [5, 14]. В то же время реализуются цитопротективные эффекты ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17: индукция выработки простагландина E₂ (ПГЕ₂) и серотонина, повышающих продукцию слизи и бикарбонатов в СОЖ [7, 14]. Установлено, что ИЛ-1 β , ИЛ-17 могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, синтез в них металлопротеиназ, ПГЕ₂, коллагеновых белков I, III типа [2].



Наиболее выраженные изменения уровня интерлейкинов у обследованных (в%).
Значения обследованных лиц контрольной группы приняты за 100%

Выявленное во всех группах больных многократное увеличение ИЛ-2, медиатора пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, максимальное при распространенном атрофическом гастрите, может способствовать как индукции повреждающего действия цитотоксических лимфоцитов, так и реализации противоопухолевого эффекта, что особенно актуально в условиях дисплазии СОЖ. В то же время имеются данные о стимуляции ИЛ-2 продукции гастрина и гистамина клетками слизистой, что усиливает кислото- и пепсинообразование, уменьшает продукцию гастромукопротеидов [10]. С другой стороны, индуцированная ИЛ-1, ИЛ-2 секреция гастрина, ацетилхолина может повышать Ca²⁺ в клетках СОЖ, способствуя увеличению количества цГМФ и активации синтеза ДНК, тем самым клеточной пролиферации; последующее накопление цАМФ стимулирует дифференцировку клеток [7].

Наименьший уровень ИЛ-18 отмечался у больных 1-й группы и отражал минимальную (относительно других групп) выраженность воспалительного процесса в СОЖ (согласно гистологической картине биоптатов). Ранее установлено [15], что ИЛ-18 может способствовать выраженной

инфильтрации СОЖ моноцитами, блокировать активацию Т-хелперов 2-го типа, что сопровождается низким уровнем ИЛ-4. Показано также, что усиление синтеза ИЛ-18 приводит к блокированию роста и пролиферации эндотелиоцитов, угнетению ангиогенеза, останавливает формирование новых сосудов, регрессирует растущие сосуды [13]. Выявленные эффекты действия на фоне максимальной концентрации медиатора у больных распространенным атрофическим гастритом можно интерпретировать двояко: с одной стороны, угнетение ангиогенеза затрудняет регенерацию СОЖ, с другой, препятствует канцерогенезу.

Способностью ИЛ-18 угнетать продукцию и активность ИЛ-1 β [11], а также действием противовоспалительных цитокинов можно объяснить минимальные в 3-й группе (относительно других групп сравнения) значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8. ИЛ-4 и ИЛ-10 могут ингибировать цитотоксичность макрофагов и секрецию нейтрофилами ИЛ-1 β и других провоспалительных цитокинов за счет уменьшения специфических мРНК на поздней стадии процесса активации нейтрофилов [8], стимулировать ангиогенез [11], индуцировать рост и дифференцировку фибробластов [5].

Таким образом, увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18 способствует реализации воспалительного, ulcerозного и атрофического процессов в СОЖ с постепенным компенсаторным включением цитопротективных и репаративных механизмов. Количество ИЛ-4 и ИЛ-10 в фазе обострения воспалительного и особенно ulcerозного процессов минимально, нарастает при прогрессировании атрофии СОЖ, ограничивая действие провоспалительных цитокинов и усиливая репарацию слизистой. Учитывая каскадность активации и плейотропность цитокинов, для адекватной оценки течения заболеваний гастродуоденальной зоны желательны одновременное определение сыровоточных концентраций про- и противовоспалительных интерлейкинов с проецированием на иммунный статус конкретного пациента.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита. – М., 2009. – 19 с. – Режим доступа: www.patolog.ru (дата обращения 18.02.2013).
2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – № 3. – С. 9–18.
3. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практик. онкология. – 2003. – № 4(3). – С. 131–139.
4. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм ИЛ-1 β при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 5. – С. 4–11.
6. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью / Э.А. Кондрашина, Н.М. Калинин, Н.И. Давыдова и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1(4). – С. 3–11.
7. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. – М.: Анахарсис, 2009. – 328 с.
8. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами Helicobacter pylori / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский научн.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 3. – С. 134–139.
9. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Мед. иммунология. – 2001. – № 3(4). – С. 499–514.
10. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Руководство для врачей. – М.: ООО «МИА», 2010. – 528 с.
11. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in Helicobacter infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 / Hitzler I., Sayi A., Kohler E. et al. // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188(8). – P. 3694–3702.
12. <http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemost-nasele-niya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>.
13. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor / R. Cao, J. Farnebo, M. Kurimoto, Y. Cao // The FASEB J. – 1999. – Vol. 13(15). – P. 2195–2202.

14. Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members // Immunity. – 2011. – Vol. 34. – P. 149–162.
15. Levels of interleukin-18 are markedly increased in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa among patients with specific IL-18 genotypes / K. Sakai, M. Kita, N. Sawai et al. // J. Inf. Dis. 2008. – Vol. 197(12). – P. 1752–1761.

References

1. Aruin L.I., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Novaya klassifikacija hronicheskogo gastrita. M. 2009. 19 p. Rezhim dostupa: www.patolog.ru
2. Barinov Je.F., Sulaeva O.N. Gastrointestinal'nye miofibroblasty rol' v reguljacii fiziologicheskoy aktivnosti i reparacii zheludochno-kishechnogo trakta // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2010. Vol. 3: 9–18.
3. Kadagidze Z.G. Citokiny // Prakt. onkologija. 2003. Vol. 4(3). pp. 131–139.
4. Kozlov V.K. Citokinoterapija: patogeneticheskaja napravlenost' pri infekcionnyh zabolovanijah i klinicheskaja jefektivnost'. SPb: Al'ter Jego. 2010. 148 p.
5. Kondrashina Je.A., Kalinina N.M., Davydova N.I. i dr. Osobennosti citokinovogo profilja u pacientov s hronicheskim H. pylori-associirovannym gastritom i jazvennoj bolezni'ju // Citokiny i vospalenie. 2002; Vol. 1(4): 3–11.
6. Maev I.V., Kucherjavjy Ju.A., Ogansejan T.S. Allel'nyj polimorfizm IL-1 β pri gelikobakterioze // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2008. Vol. 5. pp. 4–11.
7. Sokolova G.N., Potapova V.B. Kliniko-patogeneticheskie aspekty jazvennoj bolezni zheludka. M.: Anaharsis. 2009. 328 p.
8. Stepchenko A.A., Filippenko N.G., Pribylova N.N., Povetkin S.V. Uroven' pro- i protivovospalitel'nyh citokinov, fenotip oksislitel'nogo metabolizma u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju, associirovannoj s razlichnymi shtammami Helicobacter pylori. Kurskij nauchn.-prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010 Vol. 3: 134–139.
9. Frejdlin I.S., Shejkin Ju.A. Jendotelial'nye kletki v kachestve mishenej i producentov citokinov // Med. immunologija. 2001. Vol. 3(4). pp. 499–514.
10. Chernin V.V. Bolezni pishhevoda, zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: ООО «МИА». 2010. 528 p.
11. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in Helicobacter infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 / Hitzler I., Sayi A., Kohler E. et al. // J. Immunol. 2012. Vol. 188(8). pp. 3694–3702.
12. <http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemost-nasele-niya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>.
13. Interleukin-18 acts as an angiogenesis and tumor suppressor / R. Cao, J. Farnebo, M. Kurimoto, Y. Cao // The FASEB J. 1999. Vol. 13(15). pp. 2195–2202.
14. Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members // Immunity. 2011. Vol. 34. pp. 149–162.
15. Levels of interleukin-18 are markedly increased in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa among patients with specific IL-18 genotypes / K. Sakai, M. Kita, N. Sawai et al. // J. Inf. Dis. 2008. Vol. 197(12). pp. 1752–1761.

Рецензенты:

Котляров А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ФГАОУ ВПО «НИЯУ «МИФИ», г. Обнинск;
Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск.
Работа поступила в редакцию 07.05.2013.