

ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

О.В. Смирнова, А.А. Синяков

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия

Резюме. В настоящее время уровень инфицированности *Helicobacter pylori* зависит от области проживания, пола и возраста обследованных лиц, и может достигать до 95% от общей популяции. Адаптация *H. pylori* в окружающей среде выражается в ее способности к адгезии к эпителию слизистой оболочки желудка (СОЖ) и модуляции экспрессии собственных вирулентных факторов. Согласно современным представлениям, *H. pylori* может выживать внутри эпителиальных клеток, уклоняясь от иммунной реакции инфицированного организма. Цитокины продуцируются клетками иммунной системы и выступают в роли регуляторов основных этапов ее жизнедеятельности. Запущенный каскад цитокиновых реакций при инфицировании организма бактерией *H. pylori*, вызывает развитие иммунных реакций, прогрессирование хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка. Роль цитокинов при предраковых заболеваниях желудка неоднозначна, с одной стороны, они активируют иммунный ответ, направленный на элиминацию патогена, с другой, сами способствуют прогрессированию заболевания. Целью нашего исследования явилось изучение содержания некоторых цитокинов и особенностей цитокиновой регуляции у мужчин среднего возраста с хроническим и хроническим атрофическим гастритом, инфицированными *H. pylori*. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечалось увеличение цитокина IL-2, что может способствовать увеличению повреждающего действия цитотоксических лимфоцитов, так и реализации противоопухолевого эффекта. В нашем исследовании у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходила гиперпродукция IL-8, что приводит к абсолютному повышению количества палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови и снижению их фагоцитарной активности, что свидетельствует о нарушении защитных механизмов организма. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходило увеличение активности цитокина IFN γ , который участвует в распознавании злокачественно трансформированных клеток и усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках. У больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* происходило увеличение продукции IL-4, что можно рассматривать как фактор, способствующий хронизации заболеваний, связанных с *H. pylori*-инфекцией. Гиперпродукция цитокинов Th1- и Th2-хелперов, свидетельствует об активации иммунитета по Th1- и Th2-типам при хронических гастритах, ассоциированных с *H. pylori*. Мощный провоспалительный цитокиновый каскад запускает воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка с развитием нейтрофильной инфильтрации и активацией лимфоцитов. Повреждение и гибель эпителиоцитов на фоне воспаления формируют эрозивные и язвенные дефекты, или изменения в виде атрофии, метаплазии и неоплазии СОЖ. Полученные результаты можно использовать в качестве дополнительных диагностических критериев в ранней диагностике предраковых заболеваний желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, предраковые состояния желудка, цитокины, иммуноферментный анализ.

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
ФИЦ КНЦ СО РАН, обособленное подразделение
НИИ медицинских проблем Севера.
Тел./факс: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Contacts:

Olga V. Smirnova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana
Zheleznyaka str., 3G, Scientific Research Institute
of Medical Problems of the North.
Phone/fax: +7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Библиографическое описание:

Смирнова О.В., Синяков А.А. Влияние *Helicobacter pylori* на особенности цитокиновой регуляции при хроническом атрофическом гастрите // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 187–192. doi: 10.15789/2220-7619-IOH-1167

Citation:

Smirnova O.V., Sinyakov A.A. Influence of *Helicobacter pylori* on cytokine regulation in chronic atrophic gastritis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 187–192. doi: 10.15789/2220-7619-IOH-1167

INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* ON CYTOKINE REGULATION IN CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Smirnova O.V., Sinyakov A.A.

Research Institute of Medical Problems of the North FIC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. At present, the level of *Helicobacter pylori* infection is determined by geographic area, gender and age of the examined individuals, and can reach up to 95% of the total population. Environmental adaptation of *H. pylori* is exhibited in its ability to adhere to the gastric mucosal epithelium and modulated expression of its own virulent factors. Current concepts implicate that *H. pylori* can survive inside epithelial cells, evading host immune response. Cytokines are produced by immune cells and act to regulate its major stages. A cytokine cascade launched after *Helicobacter pylori* infection triggers immune reactions, progression of chronic inflammatory and destructive processes in the gastric mucosa. The role of cytokines in precancerous diseases of the stomach is ambiguous because, on the one hand, they activate immune response aimed at eliminating the pathogen, whereas on the other hand, they do contribute to the disease progression. The aim of our study was to examine profile of some cytokines and features of cytokine regulation in *H. pylori*-infected middle-aged males with chronic gastritis (CG) as well as chronic atrophic gastritis (CAG). In patients with CG with *H. pylori*, CAG and CAG with *H. pylori*, an increase in the cytokine IL-2 was observed that might contribute to augmented damaging effect of cytotoxic lymphocytes, as well as implementation of antitumor effect. CAG with *H. pylori* was featured with IL-8 hyperproduction, which resulted in increased absolute numbers of band neutrophils in peripheral blood and their decreased phagocytic activity evidencing about altered host defense mechanisms. There was increased amount of IFN γ involved in recognition of malignantly transformed cells and upregulated expression of the major histocompatibility complex molecules on antigen-presenting cells. In patients with CG with *H. pylori* and CAG with *H. pylori*, production of IL-4 was increased, which might serve as a contributing factor to the chronicity of *H. pylori*-associated diseases. Overproduction of type 1 and type 2 cytokines indicates about activated Th1 and Th2 type immune reactions in *H. pylori*-associated CG. A potent pro-inflammatory cytokine cascade triggers inflammatory changes in gastric mucosa with developing neutrophil infiltration and lymphocyte activation. Damage and death of epithelial cells upon inflammation form erosive and ulcerative defects, or changes manifested as gastric mucosal atrophy, metaplasia and neoplasia. The data obtained may be used as additional diagnostic criteria in early diagnostics of precancerous stomach diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, precancerous conditions of the stomach, cytokines, enzyme immunoassay.

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — граммотрицательная спиралевидная бактерия, поражающая слизистую оболочку желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки [14]. Чаще всего микроорганизм паразитирует в антральной области желудка, где отсутствуют париетальные клетки. В настоящее время уровень инфицированности *H. pylori* зависит от области проживания, пола и возраста обследованных лиц, и может достигать 95% от общей популяции [15]. Воспалительные изменения в СОЖ возникают только у 10% инфицированных лиц, приводя к развитию клинической картины хронического атрофического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы желудка и др.[16].

Адаптация *H. pylori* к условиям окружающей среды выражается в ее способности к адгезии к эпителию СОЖ и модуляции экспрессии собственных вирулентных факторов. Согласно современным представлениям, *H. pylori* может выживать внутри эпителиальных клеток, уклоняясь от иммунной реакции инфицированного организма [10].

Цитокины продуцируются клетками иммунной системы и выступают в роли регуляторов основных этапов ее жизнедеятельности.

Цитокины при взаимодействии с клеточными рецепторами на поверхности клеток, активируют соответствующие гены, экспрессия которых приводит к синтезу специфических белков, используемых для регуляции перечисленных выше процессов [1]. Запущенный каскад цитокиновых реакций при инфицировании организма бактерией *H. pylori*, вызывает развитие иммунных реакций, прогрессирование хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка. Таким образом, стимулированная цитокиновая секреция способствует активации клеток иммунной системы и развитию воспалительных изменений. Однако гиперпродукция цитокинов может содействовать развитию атрофических изменений СОЖ, а в дальнейшем трансформации в рак желудка. Таким образом, роль цитокинов при предраковых заболеваниях желудка неоднозначна: с одной стороны, они активируют иммунный ответ, направленный на элиминацию патогена, с другой, способствуют прогрессированию заболевания. Целью нашего исследования явилось изучение содержания некоторых цитокинов и особенностей цитокиновой регуляции у мужчин среднего возраста с хроническим и хроническим атрофическим гастритом (ХГ и ХАГ), инфицированных *H. pylori*.

Материалы и методы

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 11 от 11.11.2013). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [4]. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

В исследование были включены только мужчины среднего возраста (от 45 до 59 лет). Клиническое обследование мужчин, больных ХГ и ХАГ, осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. Включение пациентов в исследование, взятие биологического материала проводилось при поступлении больных в стационар до начала терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась у больного утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

Контрольная группа была сформирована из 63 мужчин среднего возраста (48,7±3,9 лет) без гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, без изменений СОЖ, с уровнем пепсиногена-1 в сыворотке крови более 50 мкг/л и соотношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3. В исследование не включались пациенты с ВИЧ-инфекцией, страдающие гепатитом, туберкулезом, с язвенной болезнью желудка, имеющие сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения. Так же в исследование не включались пациенты, отказавшиеся принять в них участие.

Вторая группа состояла из 58 пациентов мужского пола (46,3±1,9 лет), страдающих ХГ. Диагноз устанавливался врачом-гастроэнтерологом на основании эпидемиологических, клинических данных и подтверждался нормальным содержанием пепсиногенов в сыворотке крови методом ИФА и воспалительными изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

Третья группа состояла из пациентов мужского пола (61 человек, 50,4±3,9 лет), страдающих ХГ в сочетании *H. pylori*-инфекцией. Диагноз устанавливался врачом-гастроэнтерологом на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден нормальным содержанием пепсиногенов в сыворотке

крови методом ИФА и воспалительными изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка при ФЭГДС, наличием антител к *H. pylori*. Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

В 4 группу входили 28 больных мужского пола (51,2±4,9 лет), страдающих ХАГ. Диагноз выставлен врачом-гастроэнтерологом на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден серологическим исследованием пепсиногенов методом ИФА и атрофическими изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации при ФЭГДС. Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка ставили при уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значении отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3 с морфологическими признаками атрофических изменений СОЖ, полученной в результате прицельной биопсии. Значение пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л при отношении пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 с морфологическими признаками атрофии СОЖ расценивалось как легкая и средняя степень атрофии тела желудка. Критерии исключения аналогичны контрольной группе.

В 5 группу входили 26 больных мужского пола (49,1±4,4 лет), страдающих ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией. Диагноз выставлен врачом-гастроэнтерологом на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден серологическим исследованием пепсиногенов методом ИФА и атрофическими изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации при ФЭГДС и наличием антител к *H. pylori*. Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка ставили при уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значении отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3 с морфологическими признаками атрофических изменений СОЖ, полученной в результате прицельной биопсии. Значение пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л при отношении пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 с морфологическими признаками атрофии СОЖ расценивалось как легкая и средняя степень атрофии тела желудка. Критерии исключения были аналогичны таковым в контрольной группе.

Во всех группах выявляли наличие *H. pylori* методом ИФА с помощью определения титра специфических антител к антигену CagA *H. pylori*. Титры антител от 30 EIU и более считали положительным результатом, менее 30 EIU — отрицательным результатом определения *H. pylori*. Таким образом были определены группы без *H. pylori* и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Уровни IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли с помощью метода ИФА с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) [8].

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц Microsoft Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и перцентили (C₂₅–C₇₅) [5]. Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$ [7, 9, 18].

Результаты и обсуждение

Для изучения цитокиновой регуляции мы исследовали содержание некоторых провоспалительных (TNF α , IL-2, IFN γ , IL-8) и противовоспалительного цитокинов (IL-4) (табл.).

IL-2 продуцируется Т-хелперами 1 типа (Th-1), продукция данного цитокина на фоне *H. pylori*-инфекции может привести к атрофии

и ингибированию желудочной секреции [2, 11, 12, 13]. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечалось повышение медианы IL-2 ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$). Увеличение продукции IL-2 может способствовать увеличению повреждающего действия цитотоксических лимфоцитов, так и реализации противоопухолевого эффекта.

Функцию хемотаксического фактора для нейтрофилов выполняет IL-8, который стимулирует экспрессию молекул межклеточной адгезии; уровень продукции цитокина ассоциирован с выраженностью и характером развития воспаления в слизистой оболочке желудка [2]. В нашем исследовании у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходило повышение медианы IL-8 больше чем в 10 раз ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$) по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой. Гиперпродукция IL-8 приводит к абсолютному повышению палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови и снижению их фагоцитарной активности, что свидетельствует о нарушении защитных механизмов организма [2].

IFN γ стимулирует функциональную активность NK- и CD8⁺ клеток, которые являются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета, данный цитокин осуществляет

Таблица. Содержание цитокинов у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅–C₇₅, p_{m-u})

Table. Cytokine content in patients with chronic gastritis (CG) and chronic atrophic gastritis (CAG) without and in combination with *H. pylori*-infection relative to the control group (Me, C₂₅–C₇₅, p_{m-u})

Показатели Indicators	Контрольная группа (1) Control group (1) N = 63		Больные ХГ без <i>H. pylori</i> (2) Patients with CG without <i>H. pylori</i> (2) N = 58		Больные ХГ с <i>H. pylori</i> (3) Patients with CG with <i>H. pylori</i> (3) N = 61		Больные ХАГ без <i>H. pylori</i> (4) Patients with CAG without <i>H. pylori</i> (4) N = 28		Больные ХАГ с <i>H. pylori</i> (5) Patients with CAG with <i>H. pylori</i> (5) N = 26	
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	0,54	0,38–0,87	0,58	0,38–0,87	0,67	0,44–0,93	0,78	0,56–1,3	0,78	0,56–1,3
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	1,1	0,5–3,05	3,2	3,5–5,05	5,7	3,6–10,3	4,7	3,4–6,5	4,9	3,8–9,5
			$p_{1-2} = 0,01$		$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$		$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$	
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	2,1	0,5–4,0	4,2	3,5–7,4	40,5	7,5–97,2	35,5	5,9–73,1	38,1	5,5–87,3
					$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$		$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$	
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	0,6	0,22–4,0	1,9	0,6–4,0	2,9	2,2–4,0	3,1	2,5–4,3	3,2	2,3–4,8
					$p_{1-3} < 0,001$		$p_{1-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$	
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	7,0	5,6–7,8	6,7	4,6–8,8	86,8	76,8–103,5	7,4	5,2–9,3	91,4	73,2–112,3
					$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$		$p_{3-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	

антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток и подавляют ангиогенез [3, 17]. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходило повышение медианы $IFN\gamma$ в 1,5 раза относительно больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$). Увеличение активности цитокина $IFN\gamma$, который участвует в распознавании злокачественно трансформированных клеток, усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках.

IL-4 образуется Т-хелперами 2 типа (Th2), ответственными преимущественно за гуморальный иммунитет. IL-4, принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α) и регулирует, таким образом, тяжесть повреждения тканей. У больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* медиана IL-4 повышалась больше чем в 10 раз по сравнению с группой больных ХГ без *H. pylori*, ХАГ без *H. pylori* и контрольной группой ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{4-5} < 0,001$). Увеличение продукции IL-4 рассматривается как фактор, способствующий хронизации заболеваний, связанных с *H. pylori*-инфекцией [6].

Многие авторы считают, что гиперпродукция цитокинов, таких как IL-2, IL-8, $IFN\gamma$, IL-4 и многих других, при *H. pylori* инфекции запус-

кает развитие и перерождение ХАГ. В нашем исследовании мы выявили, что у пациентов страдающих хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией происходит больше всего нарушений в цитокиновой регуляции: у всех пациентов обнаруживается гиперпродукция как провоспалительных (IL-2, IL-8, $IFN\gamma$), так и противовоспалительного (IL-4) цитокинов.

Таким образом, у больных ХГ происходило повышение провоспалительного цитокина IL-2, что свидетельствовало о Th1-опосредованном иммунном ответе. В группах больных ХГ с *H. pylori* и группах ХАГ с и без *H. pylori* отмечалось увеличение провоспалительных (IL-2, $IFN\gamma$, IL-8) и противовоспалительного цитокина (IL-4), что может указывать на активацию и дисбаланс системы цитокиновой регуляции. Гиперпродукция цитокинов Th1- и Th2-хелперов, свидетельствует об активации иммунитета по Th1- и Th2-типам при хронических гастритах, ассоциированных с *H. pylori*. Мощный провоспалительный цитокиновый каскад запускает воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка с развитием нейтрофильной инфильтрации и активацией лимфоцитов. Повреждение и гибель эпителиоцитов на фоне воспаления формируют эрозивные и язвенные дефекты или изменения в виде атрофии, метаплазии и неоплазии СОЖ.

Список литературы/References

- Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. С. 62–71. [Irina A.E., Stanislav M.L., Denisov L.N. Interleukin 1 as a mediator of inflammation and therapeutic target. *Nauchno prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2011, no. 3, pp. 62–71. (In Russ.)]
- Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей. СПб.: Альтер Эго, 2010. 148 с. [Kozlov V.K. Cytokine therapy: pathogenetic orientation in infectious diseases and clinical efficacy: a guide for physicians. *St. Petersburg: Alter Ego*, 2010. 148 p. (In Russ.)]
- Ксензова Т.И., Аникина Е.В., Ананьева О.В., Болдырева О.П., Иларионова Л.А., Шанина Л.В. Роль иммунофенотипирования клеток костного мозга и ликвора в диагностике множественной миеломы и плазмноклеточного лейкоза // Фундаментальные исследования. 2012. № 8–1. С. 101–106. [Ksenzova T.I., Anikina E.V., Ananueva O.V., Boldyreva O.P., Parionov L.A., Shanina L.V. The role of immunophenotyping of cells of the bone marrow and cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 8–1, pp. 101–106. (In Russ.)]
- Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. 1998. № 5. С. 28–40. [Kuznetsov V.P. Interferons in the cytokine cascade: historical and modern aspects. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 1998, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.)]
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета статистических программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of statistical software package Statistica. *Moscow: Media Sphere*, 2006. 312 p. (In Russ.)]
- Саранчина Ю.В., Агеева Е.С. Особенности продукции интерлейкина-8 при *Helicobacter pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите. Абакан: ФГБОУ ВПО Хакассский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, 2013. С. 44–48. [Sarachina Yu.V., Ageeva E.S. Features of the production of interleukin-8 with *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis. *Abakan: N.F. Katanov Khakas State University*, 2013, pp. 44–48. (In Russ.)]
- Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. № 5. С. 534–540. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. Clinical and immunological features of infectious complications in patients with multiple myeloma. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, no. 5, pp. 534–540. (In Russ.)]

8. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Состояние иммунного статуса и особенности цитокиновой регуляции у больных на разных стадиях миеломной болезни // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 6–1. С. 78–82. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. The state of the immune status and characteristics of cytokine regulation in patients at different stages of myeloma. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2014, no. 6–1, pp. 78–82. (In Russ.)]
9. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Синяков А.А., Васютин А.В. Особенности неспецифического звена иммунитета у больных хроническим атрофическим гастритом // *В мире научных открытий*. 2016. № 1 (73). С. 53–74. [Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Sinyakov A.A., Vasyutin A.V. Features of the nonspecific immunity in patients with chronic atrophic gastritis. *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discoveries*, 2016, no. 1 (73), pp. 53–74. (In Russ.)]
10. Фадеев Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // *Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина*. Серия: Медицина. 2004. № 7 (614). С. 115–119. [Fadeenko G.D. *Helicobacter pylori* infection: results of a 20-year study of its pathogenicity. *Vestnik HNU im. V.N. Karazina. Seriya: Meditsina = Bulletin of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*, 2004, no. 7 (614). С. 115–119. (In Russ.)]
11. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб., 1998. 113 с. [Freidlin I.S. The immune system and its defects: a guide for doctors. *St. Petersburg*, 1998. 113 p. (In Russ.)]
12. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анархис, 2003. 96 с. [Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I. Cytokines in gastroenterology. *Moscow: Anarchis*, 2003. 96 p. (In Russ.)]
13. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Иптышев В.М. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 88–90. [Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Iptyshev V.M. The role of immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of chronic gastritis and peptic ulcer disease, the search for predictors of diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2011, no. 1, pp. 88–90. (In Russ.)]
14. Blaser M.J. An endangered species in the stomach. *Sci. Am.*, 2005, vol. 292, no. 2, pp. 38–45. doi: 10.1038/scientificamerican0205-38
15. Frenck R., Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect.*, 2003, no. 5, pp. 705–713.
16. Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). *Gut*, 2012, no. 61, pp. 646–664.
17. Sakamoto S., Ryan A.J., Kyprianou N. Targeting vasculature in urologic tumors: mechanistic and therapeutic significance. *J. Cell Biochem.*, 2008, vol. 103, no. 3, pp. 691–708.
18. Smirnova O., Tsukanov V., Kasparov E., Sinyakov A. Features of humoral immunity in *H. pylori*-associated diseases of stomach. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, no. S1, p. 162.

Авторы:

Смирнова О.В., д.м.н., доцент, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

Синяков А.А., к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Clinical Pathophysiology Laboratory, Research Institute of Medical Problems of the North FIC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Sinyakov A.A., PhD (Biology), Junior Researcher, Clinical Pathophysiology Laboratory, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, FIC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 21.03.2019
Отправлена на доработку 05.06.2019
Принята к печати 19.06.2019

Received 21.03.2019
Revision received 05.06.2019
Accepted 19.06.2019