

ИЗМЕНЕНИЯ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА-1 ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, А.Н. Чудайкин, Л.С. Мишанина

ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

Резюме. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) — низкомолекулярный цитокин, секретируемый многими клетками организма. Синтез MCP-1 могут индуцировать липополисахариды бактерий, ряд цитокинов. Считается, что MCP-1 регулирует миграцию и инфильтрацию тканей моноцитами, Т-лимфоцитами памяти, натуральными киллерными клетками, участвует в дифференцировке «наивных» Т-хелперов. Имеются данные об онкогенной и противоопухолевой активности MCP-1 на разных этапах опухолевой прогрессии. Целью работы явилось определение и сопоставление сывороточного уровня MCP-1 с инфицированностью *Helicobacter (H.) pylori* при предраковых состояниях и раке желудка. *Материал и методы.* Обследованы при получении информированного согласия 204 больных с предопухолевыми заболеваниями желудка, 40 больных раком желудка и 40 здоровых добровольцев. У обследованных при эзофагогастроуденоскопии проводили забор материала при прицельной биопсии для гистологического и микробиологического исследований. Кровь на иммунологическое обследование забиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов, сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 мин. Иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определяли уровень MCP-1, титр суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *H. pylori*. Полученные данные статистически обработали. *Результаты.* Количество MCP-1 в сыворотке крови обследованных больных значительно превышало данные здоровых лиц во всех группах сравнения. Значения MCP-1 при обострении язвенной болезни желудка были выше показателя больных с обострением хронического неатрофического и очагово-атрофического гастрита. Концентрация MCP-1 > 280 пг/мл определилась у 17,6% больных с предраковыми состояниями желудка. При ulcerозном процессе отмечалась сильная прямая взаимосвязь тяжести его течения и количества MCP-1 в сыворотке крови. Сывороточный уровень MCP-1 у 5,0% больных раком желудка находился на верхней границе нормальных значений, а у 77,5% больных превышал ее. Показатель при раке желудка значительно превалировал над значениями при предраковых состояниях, был взаимосвязан со стадией опухолевого процесса. Уровень MCP-1 в сыворотке крови обследованных здоровых добровольцев, больных с обострением хронического гастрита, язвенной болезни желудка, полипозом, раком желудка был взаимосвязан с титрами суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *H. pylori*. *Заключение.* Определение сывороточного уровня MCP-1 при предраковых состояниях и раке желудка является диагностически ценным.

Адрес для переписки:

Матвеева Любовь Васильевна
430032, Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 26а, Медицинский
институт ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева.
Тел.: 8 (8342) 35-25-16 (служебн.).
Факс: 8 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Contacts:

Lyubov V. Matveeva
430032, Russian Federation, Saransk, Ulyanov str., 26a, Medical
Institute National Research Mordovia State University.
Phone: +7 (8342) 35-25-16 (office).
Fax: +7 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Библиографическое описание:

Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 150–156. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156

Citation:

Matveeva L.V., Kapkaeva R.Ch., Chudajkin A.N., Mishanina L.S. Changes monocyte chemoattractants protein-1 in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 150–156. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156

Сопоставление значений показателя с титрами суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *H. pylori* прогностически значимо, так как позволяет оценить выраженность индукционного сигнала к цитокинопродукции.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, рак желудка.

CHANGES MONOCYTE CHEMOATTRACTANTS PROTEIN-1 IN *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL DISEASES

Matveeva L.V., Kapkaeva R.C., Chudajkin A.N., Mishanina L.S.

National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Abstract. Chemoattractants monocyte protein-1 (MCP-1) is a low molecular weight cytokine, secreted by many cells of the body. The synthesis of MCP-1 can induce the lipopolysaccharides of bacteria, a range of cytokines. It is believed that MCP-1 regulates the migration and infiltration of tissue by monocytes, T-lymphocytes memory, natural killer cells, is involved in differentiation of naive T-helper cells. There is evidence oncogenic and antitumor activity of MCP-1 at different stages of tumor progression. The aim of this work was the determination and comparison of serum level of MCP-1 by infection with *Helicobacter (H.) pylori* in precancerous conditions and gastric cancer. **Material and methods.** Surveyed with the informed consent 204 patients with precancerous diseases of the stomach, 40 patients with gastric cancer and 40 healthy volunteers. Patients at esophagogastroduodenoscopy conducted the fence of material for target biopsy for histological and microbiological studies. Blood on the immunoassay climbed in the morning on an empty stomach from the cubital vein in a volume of 5 ml in a vial without preserving agent, the serum was separated by centrifugation for 10 minutes. By ELISA in the serum of patients determined the level of MCP-1, titer of total antibodies to the cytotoxin-associated protein of *H. pylori*. The obtained data statistically processed. **Results.** The amount of MCP-1 in serum of the patients significantly exceeded the data of healthy individuals in all groups of comparison. Values of MCP-1 during exacerbation of gastric ulcer was higher than patients with exacerbation of chronic not atrophic and focal atrophic gastritis. The concentration of MCP-1 > 280 pg/ml was detected in 17.6% of patients with pre-cancerous conditions of the stomach. When ulceration process there was a strong direct correlation of the severity of its course and the number of MCP-1 in serum. Serum level of MCP-1 in 5.0% of patients with gastric cancer was at the upper limit of normal values, and 77.5% of patients exceeded it. Indicator in gastric cancer significantly prevailed over the values in precancerous conditions, was correlated with the tumor stage. The level of MCP-1 in serum of the examined healthy volunteers, patients with exacerbation of chronic gastritis, gastric ulcer disease, polyposis, gastric cancer was correlated with the titers of total antibodies to the cytotoxin-associated protein of *H. pylori*. **Conclusion.** Determination of serum level of MCP-1 in precancerous conditions and gastric cancer is diagnostically valuable. Comparison of indicator values with the titers of total antibodies to the cytotoxin-associated protein of *H. pylori* prognostically significant, as it allows to assess the intensity of the induction signal to production of a cytokine.

Key words: monocyte chemoattractants protein-1, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, gastric ulcer disease, gastric cancer.

Введение

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractants protein-1, MCP-1/CCL2) — цитокин с молекулярной массой 13 kDa, образован 76 аминокислотами, относится к подсемейству СС хемокинов. Продуцентами MCP-1 являются многие клетки организма: моноциты/макрофаги (основные), эндотелиоциты, мастоциты, Т-лимфоциты, эпителиальные, гладкомышечные, мезангиальные клетки, фибробласты, астроциты. Рецепторы MCP (CCR2) экспрессированы на поверхности лейкоцитов, эпителиальных, эндотелиальных клеток [2, 9].

Синтез MCP-1 могут индуцировать липополисахариды бактерий, интерлейкин (IL)-1 β , IL-4, IL-6, туморнекротизирующий фактор α (TNF α), интерферон (IFN) γ [1, 6, 8]. Установ-

лено [12, 15, 17], что *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) стимулирует секрецию MCP-1 эпителиальными клетками желудка.

Считается [8, 9, 10], что MCP-1 регулирует миграцию и инфильтрацию тканей моноцитами, Т-лимфоцитами памяти, натуральными киллерными клетками; действует как мощный фактор поляризации «наивных» Т-хелперов (Th) в направлении Th2-фенотипа, активируя IL-4.

Имеются данные [11] о двойной роли активации сигнального пути CCL2/CCR2 при опухолевом процессе: в начале опухолевого роста — иммунобиологический надзор, в дальнейшем — поддержание роста и метастазирования опухоли. MCP-1 может усиливать цитотоксическую активность макрофагов, индуцировать экспрессию Fas-лиганда на опухолевых клетках, способствуя их апоптозу и оказывая противоопухолевое действие. Повышение

инфильтрации опухолевой ткани макрофагами и стимуляция ангиогенеза свидетельствуют о проонкогенном эффекте МСР-1 [9]. Установлено [14], что прерывание взаимодействия CCL2/CCR2 угнетает прогрессирование и метастазирование опухоли.

Целью работы явилось определение и сопоставление сывороточного уровня МСР-1 с инфицированностью *H. pylori* при предраковых состояниях и раке желудка.

Материалы и методы

Обследованы при получении информированного согласия 244 больных с заболеваниями желудка и 40 здоровых добровольцев, не имеющих на момент обследования анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков обострения гастропатологии, вошедших в контрольную группу.

Исследования соответствуют этическим и правовым нормам, законодательным требованиям документов, регламентирующих проведение биомедицинских исследований с участием человека, действующего законодательства Российской Федерации и Республики Мордовия, одобрены Локальным этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарева.

Обследование проводилось на клинических базах Мордовской республиканской клинической больницы, Краснослободской центральной районной больницы, Мордовского республиканского онкологического диспансера, микробиологической лаборатории Республиканской клинической больницы № 4 г. Саранска.

Больные с обострением хронического гастрита были разделены на группы в зависимости от морфологически определенной стадии атрофии. В 1 группу вошли пациенты с хроническим неатрофическим гастритом ($n = 42$), во 2 группу — с очагово-атрофическим гастритом ($n = 40$), в 3 группу — с распространенным атрофическим гастритом ($n = 40$). Пациенты с обострением язвенной болезни желудка (ЯБЖ) были объединены в 4 группу ($n = 42$), больные полипозом желудка ($n = 40$) — в 5 группу. Легкое течение заболевания было определено у 12 (28,6%) обследованных лиц 4 группы, течение средней тяжести — у 20 (47,6%), тяжелое течение — у 10 (23,8%).

Шестую группу составили 40 больных раком желудка. II стадия опухолевого процесса была диагностирована у 11 (27,5%) пациентов, III — у 15 (37,5%), IV — у 14 (35%). При гистологическом исследовании в 82,5% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки, в 17,5% — перстневидноклеточный рак. Статистически значимые возрастные различия между группами отсутствовали.

Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинических проявлений и подтверждался с помощью физикальных, биохимических, эндоскопических, ультразвуковых, морфологических методов исследования.

Критерии исключения из контрольной группы и групп сравнения — отказ от участия в исследовании; наличие острых инфекционных заболеваний; наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения; состояния, препятствующие проведению рН-метрии, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); наличие предопухолевого и/или опухолевого заболевания внежелудочной локализации; прием антибактериальных и/или антисекреторных препаратов в течение последних 6 месяцев.

У обследованных лиц при ЭГДС проводили забор материала при прицельной биопсии. Материал в течение 1–1,5 ч после взятия доставляли для дальнейшего исследования в патогистологическую и микробиологическую лаборатории (приготовление мазка-отпечатка и окраска по Романовскому–Гимзе).

Кровь на иммунологическое обследование забиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 мин при комнатной температуре (20–25°C). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 мин и помещалась в отдельные стерильные пробирки, образцы хранились при температуре не выше –20°C до процедуры иммуноферментного анализа (не более 6 недель).

Экспресс-диагностика хеликобактериоза дыхательным методом проводилась с применением тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», Россия).

Уреазную активность *H. pylori* в гастробиоптатах оценивали при помощи тест-системы ХЕЛПИЛ® (Бланк) (ООО «АМА», Россия).

Твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определяли уровень МСР-1, титр суммарных антител (IgG+IgM+IgA) к цитотоксин-ассоциированному протеину (САТ к CagA) *H. pylori* с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), следуя приложенным инструкциям. Производителем диагностических тест-систем рекомендовано считать нормальным уровень МСР-1, находящийся в диапазоне 50–280 пг/мл. При оценке уровня САТ к CagA *H. pylori* учитывали отрицательный, сомнительный (титр < 1:5), слабоположительный (1:5), положительный (1:10–1:20) и сильноположительный (1:40–1:80) результат.

Для статистической обработки результатов исследования использовали методы непараметрического анализа программы Microsoft Excel 7.0.

Полученные данные отражали в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей (Ме [Q1; Q3]). Сравнение показателей проводили с помощью критерия Манна–Уитни, значимыми различия между группами считали при $p \leq 0,05$.

Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). В зависимости от знака (+) или (-) корреляция оценивалась как прямая или обратная соответственно. Сила взаимосвязи определялась по величине коэффициента r_s : при $r_s < 0,19$ — очень слабая, $r_s = 0,2-0,29$ — слабая; $r_s = 0,3-0,49$ — умеренная; $r_s = 0,5-0,69$ — средняя, $r_s = 0,7-1$ — сильная.

Результаты

Количество MCP-1 в сыворотке крови обследованных больных превышало ($p < 0,01-0,001$) данные здоровых лиц (91 [78; 104] пг/мл) во всех группах сравнения (табл. 1). Значения MCP-1 при обострении язвенной болезни желудка были выше ($p < 0,05$) показателя больных с обострением хронического неатрофического и очагово-атрофического гастрита.

Концентрация MCP-1 > 280 пг/мл определялась у 36 (17,6%) больных с предраковыми состояниями желудка: у 6 (14,3%) пациентов 1-й, 6 (15,0%) 2-й, 5 (12,5%) 3-й, 13 (31,0%) 4-й и 6 (15,0%) 5-й групп соответственно. Кроме того при язвенном процессе отмечалась сильная прямая взаимосвязь тяжести его течения и количества MCP-1 (табл. 2) в сыворотке крови — $r_s = +0,792$, $p < 0,01$.

Сывороточный уровень MCP-1 у 2 (5,0%) больных раком желудка находился на верхней границе нормальных значений (278 пг/мл), а у 31 (77,5%) больного превышал ее. Следует отметить, что данный показатель при раке желудка значимо преваляровал над значениями при предраковых состояниях: на 86,6; 91; 66,7; 47,7; 66,9% относительно 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й групп ($p < 0,001$). Уровень MCP-1 в сыворотке крови обследованных больных раком желудка был взаимосвязан со стадией опухолевого процесса (табл. 3; $r_s = +0,871$, $p < 0,01$), превышал значения контрольной группы: до операции на 282,1%

($p < 0,001$), после операции — на 172,1% ($p < 0,01$). У 4 (28,6%) больных с IV стадией опухолевого процесса после оперативного лечения сохранился повышенный сывороточный уровень MCP-1. Наибольшие до- и послеоперационные значения показателя определялись при низкодифференцированной аденокарциноме, наименьшие — при высокодифференцированной аденокарциноме.

Данные, полученные при проведении хелик-теста, хелпил-теста и микроскопического исследования мазков-отпечатков гастробиоптатов были равнозначны. При микроскопии мазков-отпечатков гастробиоптатов в контрольной группе хеликобактерии определялись у 16 (40,0%) здоровых добровольцев. Выявляемость *H. pylori* при микроскопическом исследовании гастробиоптатов у обследованных больных отражена в таблице 4.

В контрольной группе САТ к CagA *H. pylori* определились у 11 человек (в 27,5% случаев): в титре менее 1:5 — у 3 (7,5%), 1:5 — у 8 (20,0%) обследованных. Выявляемость и титры САТ к CagA *H. pylori* в сыворотке крови обследованных больных представлены в таблице 5.

Уровень MCP-1 в сыворотке крови обследованных здоровых добровольцев, больных с обострением хронического гастрита, ЯБЖ, полипозом, раком желудка был взаимосвязан с титрами САТ к CagA *H. pylori* (табл. 6).

Обсуждение

Превалирование сывороточного уровня MCP-1 у обследованных больных на фоне активного воспалительного процесса в желудке над значениями здоровых лиц подтверждает его функциональную активность как провоспалительного цитокина [1, 5, 6, 8, 9].

Преобладание MCP-1 при обострении язвенной болезни желудка над показателем больных с обострением хронического неатрофического и очагово-атрофического гастрита, а также наличие сильной положительной корреляционной связи тяжести язвенного процесса и количества MCP-1 могут быть обусловлены большей воспалительной инфильтрацией слизистой

Таблица 1. Сывороточный уровень MCP-1, пг/мл

Table 1. Serum level MCP-1, pg/ml

MCP-1	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	5 группа 5 group	6 группа 6 group
Me [Q1; Q3]	157 [134; 212] */*	175,5 [111; 235] */*	190 [140; 244] */*	237,5 [160; 292] */*/ ^{1,2}	197,5 [134; 278] */*	330,5 [292; 386] */*/ ¹⁻⁵

Примечания. *к — статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой; *1, 2, 3, 4, 5 — статистически значимые различия при сравнении с 1, 2, 3, 4, 5 группой.

Notes. *c — statistically significant differences compared with control group; *1, 2, 3, 4, 5 — statistically significant differences compared with 1, 2, 3, 4, 5 group.

Таблица 2. Сывороточный уровень MCP-1 у больных язвенной болезнью желудка в зависимости от течения заболевания, пг/мл

Table 2. Serum level of MCP-1 in patients with gastric ulcer disease in dependence on current disease, pg/ml

MCP-1	4 группа/4 group		
	Легкое течение Easy current	Течение средней тяжести Current average severe	Тяжелое течение Severe current
Me [Q1; Q3]	133,5 [105; 182] * _к / _с	243 [202; 292] * _к / _с	305,5 [278; 382] * _к / _с
Отклонение от нормы, % Deviation from norm, %	–	25,0	80,0

Примечание. *к — статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой.

Note. *с — statistically significant differences compared with control group.

Таблица 3. Сывороточный уровень MCP-1 у больных раком желудка, пг/мл

Table 3. Serum level of MCP-1 in patients with gastric cancer, pg/ml

MCP-1	6 группа/6 group		
	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV
Me [Q1; Q3]	267 [255; 296] * _к / _с	330 [307; 363] * _к / _с	395 [374–446] * _к / _с
Отклонение от нормы, % Deviation from norm, %	36,4	86,7	100

Примечание. *к — статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой.

Note. *с — statistically significant differences compared with control group.

Таблица 4. Выявляемость *Helicobacter pylori* при микроскопическом исследовании гастробиоптатов (абс., %)Table 4. Detection of *Helicobacter pylori* by microscopic examination of gastric biopsy specimen (abs., %)

Микроорганизм Microorganisms	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	5 группа 5 group	6 группа 6 group
Hp+	29 (69,0%)	25 (62,5%)	23 (57,5%)	29 (69,0%)	26 (65,0%)	24 (60,0%)
Hp–	13 (31,0%)	15 (37,5%)	17 (42,5%)	13 (31,0%)	14 (35,0%)	16 (40,0%)

Примечания. Hp+ — определяются *H. pylori*; Hp– — не определяются *H. pylori*.Notes. Hp+ — are determined with *H. pylori*; Hp– — not defined *H. pylori*.**Таблица 5. Выявляемость и титры САТ к CagA *Helicobacter pylori* в сыворотке крови при заболеваниях желудка (абс., %)**Table 5. Detection and titres of SAb to CagA of *Helicobacter pylori* in the blood serum in diseases of the stomach (abs., %)

Титр САТ к CagA <i>H. pylori</i> Titre SAb at CagA <i>H. pylori</i>	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	5 группа 5 group	6 группа 6 group
–	10 (23,8%)	10 (25,0%)	12 (30,0%)	8 (19,0%)	9 (22,5%)	13 (32,5)
< 1:5	3 (7,14%)	–	–	–	4 (10,0%)	4 (10,0%)
1:5	8 (19,0%)	6 (15,0%)	8 (20,0%)	7 (16,7%)	9 (22,5%)	6 (15,0%)
1:10–1:20	15 (35,7%)	18 (45,0%)	16 (40,0%)	14 (33,3%)	15 (37,5%)	15 (37,5%)
1:40	6 (14,3%)	6 (15,0%)	4 (10,0%)	13 (30,9%)	3 (7,5%)	2 (5,0%)

Таблица 6. Взаимосвязь сывороточных уровня MCP-1 и титров САТ к CagA *Helicobacter pylori*Table 6. Interrelation serum levels of MCP-1 and titres of SAb to CagA of *Helicobacter pylori*

r_s	Контрольная группа Control group	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	5 группа 5 group	6 группа 6 group
		+0,794*	+0,774*	+0,837*	+0,845*	+0,844*	+0,819*

Примечание. * — статистически значимая корреляция.

Note. * — statistically significant correlation.

оболочки желудка, что подтверждалось морфологически, а также возрастными сосудистыми изменениями [7].

Превышение верхней границы нормальных значений MCP-1 у 77,5% больных раком желудка, сильная положительная корреляционная связь со стадией опухолевого процесса указывают на диагностическую ценность определения его сывороточного уровня при данной локализации опухоли, согласуются с научными данными [3, 10, 16, 18] о возможности активации желудочного неоангиогенеза под действием MCP-1. Ранее установлено [13], что экспрессия MCP-1 в клетках аденокарциномы желудка возрастает с глубиной инвазии опухоли, как и плотность микрососудов и инфильтрации слизистой макрофагами; уровень MCP-1 достоверно коррелировал с васкуло-эндотелиальным фактором роста. По данным L.L. Tao et al. [16], экспрессия MCP-1 в опухолевой ткани коррелировала со стадией рака желудка, уровнем фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), была сильно выражена у 66,2% больных, имеющих более низкую выживаемость.

Значимое уменьшение послеоперационного уровня MCP-1 у больных раком желудка указывает на радикальность хирургического вмешательства, тогда как сохранение повышенного количества MCP-1 у 4 (28,6%) больных с IV стадией опухолевого процесса — на паллиативный характер лечения и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Уровень MCP-1 в сыворотке крови обследованных лиц был взаимосвязан с титрами САТ к СаgА *H. pylori* [4], что объясняется стимуляцией липополисахаридом клеточной стенки бактерии выработки данного цитокина клетками продуцентами [1, 12, 15].

Заключение

Определение сывороточного уровня MCP-1 при предраковых состояниях и раке желудка является диагностически ценным. Сопоставление значений показателя с титрами суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *H. pylori* прогностически значимо, так как позволяет оценить выраженность индукционного сигнала к цитокинопродукции.

Список литературы/References

1. Азнабаева Л.Ф., Ганцева Х.Х., Афлятунова С.Ф. Моноцитарный хемотаксический белок в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 4–5. С. 502–503. [Aznabayeva L.F., Gantseva H.H., Aflyatunova S.F. Monocyte chemotactic protein in immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, vol. 13, no. 4–5, pp. 502–503. (In Russ.)]
2. Бережная И.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. II. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. 2009. Т. 11, № 2. С. 86–93. [Berezhnaya I.M. The role of cells of the immune system in the microenvironment of the tumor. II. Interaction of cells of the immunity system with other components of the microenvironment. *Onkologiya = Oncology*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 86–89. (In Russ.)]
3. Исакова С.С., Жармаханова Г.М., Дворацка М. Характеристика проангиогенных факторов и их патогенетическая роль // Наука и здравоохранение. 2013. № 6. С. 8–12. [Iskakova S.S., Zharmakhanova G.M., Dvoratska M. Characteristics of pro-angiogenic factors and their pathogenetic role. *Nauka i zdavookhranenie = Science and Health*, 2013, no. 6, pp. 8–12. (In Russ.)]
4. Курусин В.М., Матвеева Л.В. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 2. С. 25–29. [Kurusin V.M., Matveeva L.V. Gender features changes of microbiota gastric at diseases gastroduodenal zone. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2016, vol. 126, no. 2, pp. 25–29. (In Russ.)]
5. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67, № 11. С. 59–65. [Matveeva L.V., Mosina L.M. The role of interleukin-1 and associated cytokines in gastric carcinogenesis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2012, vol. 67, no. 11, pp. 59–65. doi: 10.15690/vramn.v67i11.473 (In Russ.)]
6. Матвеева Л.В., Стенина М.А., Мосина Л.М. Цитокиновая регуляция язвенного генеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 2. С. 107–119. [Matveeva L.V., Stenina M.A., Mosina L.M. Cytokine regulation of ulcerogenesis in gastroduodenal mucosa. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 2, pp. 107–119. doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-107-118 (In Russ.)]
7. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 4. С. 786–790. [Nikitina V.V., Zaharova N.B. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 786–790. (In Russ.)]
8. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология. 2001. Т. 3, № 4. С. 499–514. [Freidlin I.S., Sheikin Y.A. Endothelial cells as targets and producers of cytokines. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 499–514. (In Russ.)]
9. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J. Interferon. Cytokine Res.*, 2009, vol. 29, iss. 6, pp. 313–326. doi: 10.1089/jir.2008.0027
10. Kuroda T., Kitadai Y., Tanaka S., Yang X., Mukaida N., Yoshihara M., Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1 transfection induces angiogenesis and tumorigenesis of gastric carcinoma in nude mice via macrophage recruitment. *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, no. 21, pp. 7629–7636. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0798

11. Li M., Knight D.A., Snyder A.L., Smyth M.J., Stewart T.Y. A role for CCL2 in both tumor progression and immunosurveillance. *Oncoimmunology*, 2013, vol. 2, no. 7: e25474. doi: 10.4161/onci.25474
12. Mori N., Ueda A., Geleziunas R., Wada A., Hirayama T., Yoshimura T., Yamamoto N. Induction of monocyte chemoattractant protein 1 by *Helicobacter pylori* involves NF- κ B. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 3, pp. 1280–1286. doi: 10.1128/IAI.69.3.1280-1286.2001
13. Ohta M., Kitadai Y., Tanaka S., Yoshiara M., Yasui W., Micaida N., Naruma K., Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. *Int. J. Oncol.*, 2003, vol. 22, no. 4, pp. 773–778.
14. Qian B.Z., Li J., Zhang H., Kitamura T., Zhang J., Campion L.R., Kaiser E.A., Snyder L.A., Pollard J.W. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast tumor metastasis. *Nature*, 2011, vol. 475, no. 7355, pp. 222–225. doi: 10.1038/nature10138
15. Shimoyama T., Everett S.M., Dixon M.F., Axon A.T., Crabtree J.E. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with *Helicobacter pylori* cagA positivity and severity of gastritis. *J. Clin. Pathol.*, 1998, vol. 51, no. 10, pp. 765–770.
16. Tao L.L., Shi S.J., Chen L.B., Huang G.C. Expression of monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 in gastric cancer and its relationship with tumor hypoxia. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 15, pp. 4421–4427. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4421
17. Watanabe N., Shimada T., Ohtsuka Y., Hirashi H., Terano A. Proinflammatory cytokines and *Helicobacter pylori* stimulate CC-chemokine expression in gastric epithelial cells. *J. Physiol. Pharmacol.*, 1997, vol. 48, no. 3, pp. 405–413.
18. Zhang J., Yan Y., Cui X., Zhang J., Yang Y., Li H., Wu H., Li J., Wang L., Li M., Liu X., Wang J., Duan X. CCL2 expression correlates with Snail expression and affects the prognosis of patients with gastric cancer. *Pathol. Res. Pract.*, 2017, vol. 213, iss. 3, pp. 217–221. doi: 10.1016/j.prp.2016.12.013

Авторы:

Матвеева Л.В., к.м.н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Капкаева Р.Х., аспирант 3 года обучения кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Чудайкин А.Н., аспирант 1 года обучения кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;
Мишанина Л.С., соискатель, кафедра иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия.

Authors:

Matveeva L.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Kapkaeva R.Ch., Graduate Student of 3 Year of Study, Department of Hospital Therapy, Medical Institute National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Chudajkin A.N., Graduate Student of 1 Year of Study, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;
Mishanina L.S., Applicant, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.