

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт Фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_ Е.И.Шишацкая  
подпись инициалы, фамилия  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология

Особенности цитокиновой регуляции при хроническом гастрите,  
инфицированным *Helicobacter pylori*

Научный руководитель _____	<u>профессор, д.м.н.</u>	<u>О.В.Смирнова</u>
подпись, дата		инициалы, фамилия
Выпускник _____		<u>К.А.Новикова</u>
подпись, дата		инициалы, фамилия

Красноярск 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
1 Обзор литературы.....	1
1.1 Хронический гастрит.....	1
1.1.1 Этиология и патогенез хронического гастрита .....	1
1.1.2 Клиническая картина и диагностика хронического гастрита .....	3
1.2 <i>Helicobacter pylori</i> - этиологический фактор в возникновении предраковых заболеваний желудка .....	5
1.3 Общая характеристика и классификация цитокинов. ....	8
1.3.1 Цитокины, связанные с хроническим гастритом.....	14
1.3.2 IL-2, IL-4. ....	16
1.3.3 IL-8.....	18
1.3.4 IFN- $\gamma$ .....	19
2 Материалы и методы.....	20
2.1 Объект исследования .....	20
2.2 Иммунологические методы исследования .....	22
2.3 Статистические методы исследования .....	23
3 Результаты.....	24
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	1
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	2
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	1

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) относят к предраковым состояниям желудка, на фоне которого развиваются метаплазия и дисплазия, а также гиперпролиферация эпителия слизистой оболочки желудка способствующая развитию опухолей [1].

Развитие аденокарцином желудка представляет взаимосвязанные между собой патогенетические звенья (каскад Correa): поверхностный гастрит – атрофический гастрит – метаплазия – дисплазия – рак желудка. Для определения выраженности атрофических изменений в слизистой оболочке желудка необходимо оценивать в сыворотке крови концентрации пепсиногена-1, -2 и их соотношение. Комплексное исследование указанных параметров служит для выявления и дифференциальной диагностики поверхностного и атрофического гастритов [2].

Ключевая роль в развитии хронического атрофического гастрита принадлежит *H. pylori* инфекции, уровень распространенности которой в разных регионах России колеблется от 50 до 70-80 %. Хроническая персистирующая инфекция вызывает изменения в иммунном ответе, модифицируя цитотоксическую и антителообразовательную функции лимфоцитов. Данные функции в свою очередь направлены на элиминацию возбудителя [3].

В связи с этим целью данной работы явилось определение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в плазме крови у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом и изучение особенностей цитокиновой регуляции при *H. pylori*-ассоциированных хронических гастритах.

Задачи:

1. Определить содержание некоторых провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) в плазме крови больных хроническим и хроническим атрофическим гастритами в сравнении с контрольной группой.

2. Определить содержание противовоспалительного цитокина (IL-4) в плазме крови больных хроническим и хроническим атрофическим гастритами в сравнении с контрольной группой.

# 1 Обзор литературы

## 1.1 Хронический гастрит

Хронический гастрит (ХГ) - это распространенное заболевание желудка, в основе которого лежит нарушение его функций в результате воспаления слизистой оболочки. Данное заболевание сложное по природе, вызванное изменениями слизистой оболочки желудка и нарушениями секреции соляной кислоты. У больных хроническим гастритом, наряду с болевыми ощущениями, желудочными и кишечными расстройствами, которые вызваны приемом пищи или нервными нагрузками, часто отмечаются раздражительность, повышенная утомляемость, общая слабость, снижение артериального давления. Примерно около 50% трудоспособного населения развитых стран страдает данным заболеванием [3].

За последние 20 лет в Российской Федерации отмечается рост удельного веса заболеваний желудка в структуре болезней органов пищеварительной системы, среди которых доминирует хронический гастрит [3].

### 1.1.1 Этиология и патогенез хронического гастрита

По этиологии хронический гастрит делят на три основные формы:

-тип А (аутоиммунный) - фундальный гастрит; воспаление вызвано антителами к обкладочным клеткам желудка

-тип В (бактериальный) - антральный гастрит, связанный с обсеменением слизистой оболочки желудка бактериями *Helicobacter pylori*

- тип С (химический) - развивается вследствие заброса жёлчи в желудок.

Кроме того, существуют также смешанные - АВ, АС и дополнительные (лекарственный, алкогольный, и др.) типы хронического гастритах [3].

Хронический гастрит очень часто возникает у больных с гастроэнтерологической патологией. В данном случае ХГ выражен

воспалением слизистой желудка; сопутствующие факторы -это нарушение моторной, секреторной и других функций. Часто хронический гастрит развивается на фоне аппендицита, хронического холецистита[4].

Также, если гастрит протекал в острой форме, не был до конца излечен, то в результате дальнейшего развития он может перейти в хроническую форму. Но чаще причиной хронического гастрита становятся такие внешние факторы, как длительное неполноценное питание (дефицит витаминов, белка и др.), употребление острой или грубой пищи, нарушение режима питания и др. [5].

Хронический гастрит обусловлен определенными факторами, которые присутствуют внутри организма человека. Некоторые заболевания внутренних органов (заболевания почек, подагра) приводят к тому, что слизистая оболочка желудка выделяет мочевую кислоту, мочевину, индол, скатол. Нарушение обмена веществ, которое также ведет к развитию хронического гастрита, бывает спровоцировано такими заболеваниями, как сахарный диабет и ожирение. Заболевания поджелудочной, желчного пузыря и щитовидной желез так же ведут к разного рода нарушениям и изменениям состояния слизистой желудка [6].

Длительное воздействие раздражающих факторов приводит к функциональным секреторным и моторным нарушениям деятельности желудка, а это, в свою очередь, приводит к воспалению, дистрофии, нарушению процесса регенерации в эпителии поверхности слоев слизистой оболочки желудка (СОЖ). Данные участки в дальнейшем могут атрофироваться или полностью перестроиться [7].

Хронический гастрит чаще всего развивается вследствие постоянно существующих нарушений рационального питания: несоблюдения режима приёма пищи, постоянного употребления сухой, горячей или холодной, жареной, острой пищи. ХГ может развиваться при длительном применении лекарственных средств (например, глюкокортикоидов, антибиотиков, сульфаниламидов). В последние годы придают значение и

наследственной предрасположенности, так как хронические гастриты чаще выявляют у детей с отягощённым по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) семейным анамнезом. Значительную роль в развитии хронического гастрита играет *Helicobacter pylori* [8].

*Helicobacter pylori* обладает способностью расщеплять мочевины (с помощью фермента уреазы), образуется при этом аммиак, он поражает поверхностный эпителий желудка, разрушает защитный барьер, открывая желудочному соку доступ в ткани, тем самым способствует развитию гастрита и язвенного дефекта стенки желудка [9].

Выделяют две основные формы хронического течения заболевания: поверхностный и атрофический гастрит. Впервые данные термины, базировавшиеся на результатах данных эндоскопических исследований слизистой желудка, были предложены в 1948 году немецким хирургом Шиндлером (R. Schindler). В основу деления заложен фактор сохранности или утраты нормальных желез, что имеет очевидное функциональное и прогностическое значение [10].

### **1.1.2 Клиническая картина и диагностика хронического гастрита**

Клиника хронического гастрита нередко проявляется болевым синдромом, желудочной диспепсией, но может протекать бессимптомно. Общее состояние больного при хроническом гастрите в большинстве случаев не страдает [11].

Боль-это достаточно характерный признак хронического гастрит. Наблюдаются боли после еды, и связаны с определенным видом пищи, реже появляются натощак, усиливаются при ходьбе и в положении стоя. Острые приступообразные боли не свойственны хроническому гастриту, их появление должностораживать в отношении развития каких-либо осложнений (язвенная болезнь и др.). В редких случаях боли могут быть более интенсивными (при эрозивном гастрите). В немногих случаях болевой синдром у детей выражен слабо. Синдром желудочной диспепсии включает в себя снижение аппетита, ощущение неприятного вкуса во рту, отрыжку,

подташнивание, вздутие живота, ощущение урчания и переливания в животе. Этот синдром обусловлен нарушением желудочного пищеварения и всасывания вследствие недостаточного выделения желудочного сока, ферментов и гормонов, образующихся в слизистой оболочке желудка. Запоры и склонность к ним чаще наблюдаются у больных с хеликобактерным гастритом и с высокой или нормальной желудочной секрецией, а метеоризм, урчание и склонность к послаблению стула. Синдром гиповитаминоза является следствием недостаточного пищеварения и всасывания и проявляется признаками дефицита различных витаминов, чаще группы В (трещины и заеды в углах рта, повышенное шелушение кожи, преждевременное выпадение волос, ломкость ногтей) [12].

Осложнения, которые могут возникнуть в результате развития хронического гастрита, являются достаточно серьезными. При своевременном, систематическом и правильном лечении многих нежелательных и губительных последствий можно избежать, добиться полного выздоровления [13].

Выделяют следующие возможные осложнения, вызванные развитием заболевания:

- 1.Повышение атрофии и ахилии.
- 2.Трансформация в язвенную болезнь.
- 3.Трансформация в рак [14].

Среди возможных осложнений отмечают пять наиболее вероятных групп:

- 1.Анемия-развивается при эрозивном и атрофическом гастрите.
- 2.Кровотечение-возникает при эрозивном гастрите.
- 3.Панкреатит, холецистит, гепатит, кэнтероколит. Данные заболевания могут возникнуть в связи с обострением или развитием некоторых форм хронического гастрита.
- 4.Предязвенное состояние и язва. Особенно вероятны при пилородуодените.



5.Рак желудка. Любые формы запущенного хронического гастрита могут привести к данному заболеванию [15].

При диагностике хронического атрофического гастрита наибольшую диагностическую ценность представляют методы:

1) эндоскопии, гастроскопии и её разновидности, например, хромогастроскопия, это метод исследования стенок желудка после предварительной окраски их поверхности.

С помощью гастроскопа наблюдают истончение и сглаживание стенок;

2) исследование биоптата стенок выявляет дистрофию и атрофию желёз желудка;

3) метод внутрижелудочного измерения pH (почти всегда изменение pH выявляется в сторону нейтральной реакции);

4) в перечень обязательных методов диагностики ХАГ входит исследование микрофлоры желудка;

5) метод исследования крови на состояние функциональной активности желудка [16].

Лечение хронического гастрита включает в себя действие по нескольким направлениям: исправление образа жизни (избавление от вредных привычек, питание по режиму согласно диете), фармакологическая терапия, физиотерапия, фитотерапия, а также курсы санаторного лечения для закрепления ремиссии [17].

## **1.2 Helicobacter pylori- этиологический фактор в возникновении предраковых заболеваний желудка**

Хеликобактер пилори (лат. *Helicobacter pylori*) — спиралевидная грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, инфицирующая слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки[18].

В развивающихся странах Нр является причиной хронических инфекций и обычно приобретается в детстве. В США инфекция менее характерна для детей, но заболеваемость увеличивается с возрастом: приблизительно 50 % людей в возрасте 60 лет инфицированы [18].

*Helicobacter pylori* (Hp) выявляется у половины населения Земли. Распространенность инфекции очень вариабельна по отношению к географическому положению, этнической принадлежности, возрасту и социоэкономическим факторам — она высока в развивающихся странах и ниже в развитых [19].

Инфекция *H.pylori* широко распространена во всем мире, около 60% населения земного шара инфицированы этим микроорганизмом. D.Y.Graham назвал *H.pylori* наиболее часто встречающейся инфекцией, наряду с *Streptococcus mutans*, вызывающим кариес. Она является основной причиной хронического гастрита. *H.pylori* определяется у 95% больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70-80% с язвенной болезнью желудка, у 50% больных с неязвенной диспепсией. Инфицированность *H.pylori* в четыре раза повышает риск развития язвенной болезни. Ретроспективные исследования показали взаимосвязь инфекции *H.pylori* и рака желудка, в том числе включая лимфому желудка. Риск развития рака желудка, ассоциированного с *H.pylori*, достигает 70% в индустриальных районах и 80% в сельской местности [20].

Важным фактором колонизации *H.pylori* является подвижность, связанная с наличием мощных жгутиков, которые позволяют ему легко перемещаться в столь вязкой среде, колонизация желудка *H.pylori*, скорее всего, была бы невозможна, если бы микроб не мог защитить себя от действия соляной кислоты. Для этого он наделен способностью к образованию уреазы, которая расщепляет мочевины и за счет аммиака нейтрализует H-ионы. От других уропатогенных бактерий (кишечная палочка, протей, клебсиеллы, провиденций и морганеллы) *H.pylori* отличается тем, что уреазы располагается не только в его цитоплазме, но и на поверхности клеток. Это происходит в результате автолиза части клеток и адсорбции фермента на поверхности выживших бактерий. Наличие внеклеточной уреазы имеет большое значение для приживания *H.pylori*. Будучи сильным антигеном, фермент связывает антитела, которые могли бы повредить *H.pylori*, и комплекс

уреаза-антитело удаляется с поверхности клеток (после этого свободная уреаза вновь появляется на поверхности клеток). Уреаза *H.pylori* действует как токсин, поскольку ионы аммония, образующиеся при гидролиз мочевины, повреждают эпителий. Уреаза усиливает воспалительные реакции за счет активации моноцитов и нейтрофилов, стимуляции секреции цитокинов, образования радикалов кислорода и окиси азота, кроме того, большая субъединица уреазы (UreB) действует как аттрактант для лейкоцитов [21].

Этиологическое значение *H.pylori* для хронического гастрита определяется важнейшей ролью микроорганизма в патогенезе язвенной болезни. Цитокины клеток воспалительного инфильтрата играют существенную роль в повреждении слизистой оболочки желудка. При адгезии *H.pylori* к эпителиоцитам последние отвечают продукцией целого ряда цитокинов, в первую очередь интерлейкина-8. В очаг воспаления из кровеносных сосудов мигрируют лейкоциты. Активированные макрофаги секретируют  $\gamma$ -интерферон и фактор некроза опухоли (ФНО), что привлекает очередные клетки, участвующие в воспалительной реакции [22]. Метаболиты активных форм кислорода, вырабатываемого нейтрофилами, повреждают желудочный эпителий. Слизистая оболочка становится более чувствительной к агрессивному воздействию кислотно-пептического фактора [23].

В связи с тем, что *H.pylori* имеет антигенные компоненты, схожие с участками слизистой оболочки желудка, возможны аутоиммунные воспалительные реакции. Реализация факторов патогенности *H.pylori* запускает целый ряд механизмов патогенеза инфекции: деструктивные процессы на молекулярном, клеточном и тканевом уровне, цитотоксические эффекты, нарушение секреции, компенсаторные реакции желез, интенсивную воспалительную реакцию в слизистой оболочке с преобладанием нейтрофильной инфильтрации [23].

### 1.3 Общая характеристика и классификация цитокинов.

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 [24].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем, все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы [25].

К цитокинам относят интерфероны, колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины, трансформирующие ростовые факторы; фактор некроза опухолей; интерлейкины со сложившимися исторически порядковыми номерами и некоторые другие эндогенные медиаторы. Интерлейкины, имеющие порядковые номера, начиная с 1, не относятся к одной подгруппе цитокинов, связанных общностью функций. Они в свою очередь могут быть разделены на провоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов, отдельные регуляторные цитокины [26].

Классификация цитокинов может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои биологические функции [27].

Классификация цитокинов по строению учитывает не только аминокислотную последовательность, но прежде всего третичную

структуру белка, более точно отражающую эволюционное происхождение молекул [28].

Таблица 1 - Классификация цитокинов по строению.

Группа	Особенности строения	Цитокины
1	$\alpha$ -спиральные тяжи, короткая цепь	ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15, IFN $\gamma$ , M-CSF, GM-CSF
	$\alpha$ -спиральные тяжи, длинная цепь	ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-11, Oncostatin M
2	$\beta$ -складчатые структуры, длинная цепь	Семейства ФНО, ИЛ-1, TGF $\beta$
3	$\alpha/\beta$ короткая цепь	Хемокины
4	Смешанные мозаичные структуры	ИЛ-12

В таблице 2 приведена объединенная структурно-функциональная классификация, где все цитокины разделены на группы, в первую очередь с учетом их биологической активности [29].

Таблица 2 - Структурно-функциональная классификация цитокинов.

№	Семейства цитокинов	Подгруппы и лиганды	Основные биологические функции
1	Интерфероны I типа	ИФН а,b,d,k,w,t, ИЛ-28, ИЛ-29 (ИФН I)	Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие
2	Факторы роста гемопоэтических клеток	Фактор стволовых клеток (kit-ligand, steel factor), Flt-3 ligand, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-7, ИЛ-11	Стимуляция пролиферации и дифференцировки различных типов клеток предшественников в костном мозге, активация

		Лиганды gp140: ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ	кровообразования Эритропоэтин, Тромбопоэтин
3	Суперсемейство интерлейкина-1 и ФРФ	Семейство ФРФ: Кислый ФРФ, основной ФРФ, ФРФ3 – ФРФ23 Семейство ИЛ-1 (F1-11): ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , Рецепторный антагонист ИЛ- 1, ИЛ-18, ИЛ-33 и др.	Активация пролиферации фибробластов и эпителиальных клеток Провоспалительное действие, активация специфического иммунитета
4	Семейство фактора некроза опухолей	ФНО, лимфотоксины $\alpha$ и $\beta$ , Fas- лиганд и др.	Провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток

5	Семейство интерлейкина-6	Лиганды gp130: ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, Онкостатин-М, Кардиотропин-1	Провоспалительное, иммунорегуляторное действие
6	Хемокины	СС, СХС (ИЛ-8), СХЗС, С	Регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов
7	Семейство интерлейкина-10	ИЛ-10,19,20,22,24,26	Иммуносупрессивное действие
8	Семейство интерлейкина-12	ИЛ-12,23,27	Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов

9	Цитокины Т-хелперных клонов и регулирующие функции лимфоцитов	Т-хелперы 1 типа: ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21, ИФNg Т-хелперы 2 типа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 Лиганды $\gamma$ -цепи рецептора ИЛ-2: ИЛ-2 ИЛ-4 ИЛ-13 ИЛ-7 ТСЛП ИЛ-9 ИЛ-15 ИЛ-21	Активация клеточного иммунитета Активация гуморального иммунитета, иммуномодулирующее действие Стимуляция дифференцировки, пролиферации и функциональных свойств различных типов лимфоцитов, ДК, НК клеток, макрофагов и др.
10	Семейство интерлейкина 17	ИЛ-17А, В, С, D, E, F	Активация синтеза провоспалительных цитокинов



11	Суперсемейство фактора роста нервов, тромботического ростового фактора и трансформирующих ростовых факторов	Семейство фактора роста нервов: ФРН, мозговой нейротрофический фактор Факторы роста из тромбоцитов (PDGF), ангиогенные ростовые факторы (VEGF)	Регуляция воспаления, ангиогенеза, функционирования нейронов, эмбрионального развития и регенерации тканей
12	Семейство эпидермального ростового фактора	ЭРФ, ТРФ $\alpha$ и др.	Стимуляция пролиферации различных типов клеток
13	Семейство инсулиноподобных ростовых факторов	ИРФ-I, ИРФ-II	Стимуляция пролиферации различных типов клеток

Клонирование генов и анализ строения рецепторов цитокинов показали, что также, как и сами цитокины эти молекулы могут быть разделены на несколько типов согласно сходству аминокислотных последовательностей и особенностям организации внеклеточных доменов [30].

Таблица 3 - Классификация рецепторов цитокинов.

Название классов рецепторов	Число внеклеточных доменов	Особенности строения	Цитокины
Класс I – Гемопозитиновые рецепторы	2 - 7	Наличие 4 цистеинов и последовательности аминокислот Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS)	ИЛ-2,3,4,5,6,7,9, ЕРО, ТРО, GM-CSF, G-CSF, пролактин, гормон роста
Класс II – Семейство рецепторов интерферона	1 - 2	Наличие 4 цистеинов	IFN, ИЛ-10
Класс III - Семейство рецепторов фактора некроза опухолей	1	Три рецептора объединены в гомотример для взаимодействия с тримером ФНО	Цитокины семейства ФНО
Класс IV - Семейство рецепторов интерлейкина-1	3	Внутриклеточная часть рецептора имеет сходство в строении и механизмах передачи сигнала с Toll рецепторами	ИЛ-1, ИЛ-18
Суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов	5	Общность строения с рецепторами иммунной системы	M-CSF, c-kit, flt-3, EGF, PDGF
Рецепторы хемокинов	Нет	Полипептидная цепь рецептора 7 раз пересекает клеточную мембрану	Хемокины
Другие рецепторы цитокинов	1	Различные типы рецепторов	ИЛ-2, ИЛ-15, TGFβ

### 1.3.1 Цитокины, связанные с хроническим гастритом.

Секреция цитокинов коррелирует с тяжестью хронического гастрита, определяемого по Сиднейской системе. Индукция воспалительного ответа происходит в ответ на увеличение продукции интерлейкинов, определяющих реакции локального иммунитета. Синтез цитокинов при *H.pylori* - ассоциированных заболеваниях носит разный характер в зависимости от локализации патологического процесса. Между концентрацией сывороточных и тканевых цитокинов имеется определенная корреляция, что 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. На концентрацию цитокинов в кровотоке оказывают влияние продолжительность

заболевания и частота рецидивов. Чаще всего на ранних сроках обострения преобладает продукция IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-8, в более позднем периоде – повышаются уровни TNF $\alpha$ , IL-6 и IFN $\gamma$ . Однако концентрация и спектр цитокинов в сыворотке крови не могут в полной мере отражать течение патологического процесса в слизистой оболочке желудка [31].

Это обусловлено многими факторами, среди которых следует отметить: соотношение рецепторов-агонистов и антагонистов, инактивация циркулирующих цитокинов, величина pH, антиоксидантный потенциал клетки, истощение цитокин-продуцирующей способности клеток при длительной антигенной стимуляции, нарушениями функциональной активности иммунной системы, в частности Т-хелперов, и продукции цитокинов [32].

Эффективность иммунологической защиты организма при инфицировании бактериальными патогенами обеспечивается балансом между локальными и системными клеточно-опосредованными реакциями. Дизрегуляция иммунного ответа предопределяет манифестацию клинических проявлений и характер развивающейся патологии. Характер взаимодействия патогена и организма хозяина определяется единством факторов патогенности, генетически детерминированных особенностей иммунного ответа [33].

Увеличение сывороточной концентрации ранних провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, определяет выраженность воспалительного и язвенообразного процессов в СОЖ. Показано что IL-1 $\beta$ , IL-6 имеют способность индуцировать на эндотелиоцитах экспрессию молекул адгезии, облегчающих миграцию моноцитов и нейтрофилов из сосудов в ткани. IL-8, увеличивая внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup>, может стимулировать эндотелиальную адгезию нейтрофилов. Кроме того, возможна реализация язвенообразного действия глюкокортикостероидов, увеличение уровня которых опосредовано индукцией IL-1 $\beta$  и способствует гиперсекреции соляной кислоты и пепсиногенов, уменьшению слизиобразования, ухудшению регенераторных процессов [34].

Важным механизмом повреждения является нарушение кровоснабжения слизистой под действием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 за счет усиления свертывания крови, угнетения фибринолиза, развития тромбозов в микроциркуляторном русле и кровоизлияний в тканях. Прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений СОЖ, созданию условий для колонизации *H. pylori* может способствовать выраженное угнетение секреции соляной кислоты под действием ИЛ-1 $\beta$  [35].

Таким образом, увеличение концентрации ИЛ -1 $\beta$ , 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 [36].

Исследования показали, что иммунный ответ на *H. pylori* развивается в течение первых нескольких дней после заражения. Изменения в продукции провоспалительных цитокинов могут отражать тяжесть поражения СОЖ при инфекции *H.pylori* [37].

### **1.3.2 ИЛ-2,ИЛ-4.**

Интерлейкин-2 — пептид, представитель группы интерлейкинов. Является медиатором воспаления и иммунитета. Продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию. Синтезируется в виде предшественника, зрелый белок состоит из 133 аминокислот и имеет молекулярную массу примерно 15,4 kDa. Необходим для пролиферации Т-клеток и других процессов, регулирующих иммунный ответ [38].

Интерлейкин-2 действует через гетеротримерный комплекс рецептора ИЛ-2, состоящего из трех субъединиц: рецептор интерлейкина-2 альфа (CD25), рецептор интерлейкина-2 бета (CD122) и рецептор интерлейкина-2 гамма (CD132) [38].

Интерлейкин-2 активирует различные сигнальные пути, такие как Ras/MAPK (сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы), JAK/Stat и PI3K/Akt (сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы). Интерлейкины являются неотъемлемыми участниками иммунных реакций [39].

В частности, функции IL-2 заключаются в направленной дифференцировке и пролиферации Th1 -лимфоцитов, стимуляции NK-клеток. IL-2 является фактором, который участвует в реализации Th1 -клеточных реакций. Уровень и скорость продукции цитокина может играть амбивалентную роль в патогенезе гастродуоденальной патологии. Считается, что при запуске специфического иммунитета в ответ на инфекционный агент продукция IL-2 активно увеличивается, развивается экспансия Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Снижение IL-2 может свидетельствовать о развитии вторичной иммунологической недостаточности. Показано, что снижение количества цитотоксических лимфоцитов в ответ на *H. Pylori* коррелирует с низким уровнем продукции IL-2 лейкоцитами [40].

Интерлейкин-4 — регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов (молекулярная масса 19 кД), а также процесса биосинтеза ими антител. Продуцируется активированными CD4+ Т-лимфоцитами (Th2), тучными клетками, эозинофилами. Оказывает существенное влияние на процессы продуцирования IgE и IgG1, переключения С генов иммуноглобулинов на активацию Th2 типа, накопление эозинофилов, экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках низкоаффинного рецептора для IgE (CD23). Является антагонистом процесса дифференциации CD4+ Th1 типа и продуцирования ими цитокинов. Подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими цитокинов — IL-1, ФНО, IL-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект. IL4 является основным фактором в определении дифференцировки стимулированных антигеном наивных CD4+-Т-клеток в Th2. Продукция IL-4 Th2-клетками ведет к сильной клональной пролиферации и экспансии активированных В-клеток. При этом функцию антигенпредставляющих клеток для Т-

хелперных клеток, дифференцирующихся по Th2-пути, выполняют В-лимфоциты [41].

Так как IL-4 регулирует продукцию IgE В-лимфоцитами и экспрессию синтазы лейкотриена C4, то можно сделать вывод о корреляционной взаимосвязи между уровнем IL-4 и инфекцией *H.pylori*, с одной стороны, и уровнем специфических IgG к *H.pylori* в слизистой оболочке желудка – с другой. IL-4 ингибирует продукцию мононуклеарными лейкоцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12, продукцию макрофагами супероксидных и нитроксидных радикалов и нарушает ответ макрофагов на действие отдельных субклассов иммуноглобулинов, изменяя экспрессию соответствующих рецепторов [11]. Показана взаимосвязь между концентрацией IL-4 и уровнем специфических IgG к *H.pylori* в слизистой оболочке желудка. При этом IL-4 также оказывает модулирующее действие на апоптоз лимфоцитов крови [42].

### 1.3.3 IL-8

Интерлейкин 8, или хемокин CXCL8 — один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными и 22 эндотелиальными клетками. Играет также важную роль в системе врождённого иммунитета. Интерлейкин-8 состоит из 72 аминокислот, молекулярная масса 8,8 кДа. Хемокины этого подсемейства содержат 4 цистеина, образующих 2 дисульфидные связи, формируя специфическую трёхмерную конфигурацию белка, необходимую для связывания с рецепторами интерлейкина-8 [43].

Производство IL-8 стимулируют провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , в то время как IFN- $\gamma$ , наоборот, ингибирует. В ответ на адгезию *H. pylori* на эпителиоцитах слизистой оболочки желудка, клетки продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунном ответе, при этом особая роль отводится IL-8. IL-8 выполняет функцию хемотаксического фактора для нейтрофилов, вызывает экспрессию молекул

межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, способствуя их проникновению из сосудистого русла в инфицированные ткани [44].

IL-8 является наиболее изученным цитокином, связанным с воспалением, вызванным *H.pylori*. LPS *H.pylori* вызывает стимуляцию продукции IL-8 макрофагами или клетками кишечного эпителия. IL-8 идентифицируется как маркер «адаптивного иммунитета» на персистенцию *H.pylori* в организме. При *H.pylori* -инфекции увеличение уровня IL-8 стимулирует хемотаксис нейтрофилов. Кроме того, синтез IL-8 может быть вызван и воздействием других провоспалительных медиаторов (например, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ). В свою очередь, IL-8 стимулирует продукцию таких цитокинов, как TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-1 $\beta$ . Высокий уровень продукции IL-8 отражает активность воспалительного процесса, а также свидетельствует о происходящих альтеративнодеструктивных процессах в слизистой оболочке желудка под воздействием 23 активированных нейтрофилов [45].

#### 1.3.4 IFN- $\gamma$

Интерферон - $\gamma$  представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 20-25 кДа, который состоит из 147 аминокислотных остатков и известен как иммунный интерферон [46]. Известно два типа интерферона - гамма - гамма 1а и гамма 2а, различающихся последовательностью аминокислот в своей цепочке в 1 и 139 положении. Интерферон - $\gamma$  обладает ярко выраженной иммуномодулирующей активностью, так как усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса; ИФН - $\gamma$  является одним из факторов дифференцировки В-клеток [47]. Он может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный иммунный ответ, на поздних стадиях ИФН - $\gamma$  усиливает секрецию иммуноглобулинов; также ИФН - $\gamma$  активизирует макрофаги, усиливает активность натуральных киллеров; снижает экспрессию субпопуляции В

клеток, моноцитов и эозинофилов, индуцированных ИЛ-4. Гамма — интерферон регулирует иммунный ответ, и выраженность воспалительных реакций. Он является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки [48].

Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Интерферон- $\gamma$  обладает самостоятельным антивирусным и противоопухолевым эффектом. Его образование не индуцируется вирусами. Интерферон  $\gamma$  оказывает многочисленные иммунорегуляторные эффекты и служит наиболее сильным активатором макрофагов [49].

ИФН  $\gamma$  является активатором макрофагов и усиливает их противоопухолевую активность, также он усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов. Совместно с лимфотоксином ИФН- $\gamma$  подавляет рост опухолевых клеток [50].

Воздействуя на ядро клетки-мишени, ИФН  $\gamma$  индуцирует на ней экспрессию рецепторов лимфотоксина. Очень важным действием ИФН  $\gamma$  является усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов на клеточной поверхности [51].

## **2 Материалы и методы**

### **2.1 Объект исследования**

Работа выполнена на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН (директор – д.м.н., профессор Э.В. Каспаров) в лаборатории клинической патофизиологии (зав. лабораторией – д.м.н. О.В. Смирнова) в период с 2013 по 2015 годы. В исследование были включены больные среднего возраста (от 45 до 59 лет). Клиническое обследование больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом 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 пациентов среднего возраста ( $48,7 \pm 3,9$  лет) без гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, без изменений СОЖ группа была сформирована из пациентов среднего возраста, проходящих плановую диспансеризацию в НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. 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 исследования не включались пациенты отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

2 группа состояла из 58 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет ( $46,3 \pm 1,9$  лет), страдающих хроническим гастритом. Диагноз устанавливался врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые 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 фиброэзофагогастродуоденоскопии. Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

3 группа состояла из 61 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет ( $50,4 \pm 3,9$  лет), страдающих хроническим гастритом в сочетании Н. pylori-инфекцией. Диагноз устанавливался врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые 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 фиброэзофагогастродуоденоскопии, наличием антител к *H.pylori*. Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

В 4 группу входили 28 больных ( $51,2 \pm 4,9$  лет), страдающих хроническим атрофическим гастритом. Диагноз выставлен врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые 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 фиброэзофагогастродуоденоскопии.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

## **2.2 Иммунологические методы исследования**

Уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО-альфа, гамма-интерферона в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли ИФА с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Метод определения основан на трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моно - и поликлональные антитела к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  человека, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. В лунках планшета при добавлении исследуемого образца во время первой инкубации происходит связывание имеющихся в образце ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  с моноклональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Также на первой стадии анализа инкубируют контрольные образцы в лунках с иммобилизованными антителами, для дальнейшего представления результатов.

Связавшийся IL-2, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  взаимодействует во время второй инкубации с конъюгатом №1 (антитела к IL-2, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  человека с биотином). На третьей стадии биотин в составе конъюгата №1 взаимодействует при инкубации со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена (конъюгат №2). Количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Во время последней инкубации с раствором тетраметилбензидина, происходит окрашивание исследуемого раствора в лунках в голубой цвет. Затем добавляется стоп-реагент (серная кислота), останавливается ферментативная реакция и происходит смена окраски с голубого на желтый цвет. Интенсивность желтого окрашивания прямо пропорциональна концентрации IL-2, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  человека в анализируемых пробах. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация IL-2, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в анализируемых образцах [52].

### 2.3 Статистические методы исследования

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS 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 персентиля ( $C_{25}$ - $C_{75}$ ). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$  [53].

### **3 Результаты**

Из текста выпускной квалификационной работы изъяты результаты интеллектуальной деятельности, которые имеют потенциальную коммерческую научную ценность в силу неизвестности их третьим лицам.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХАГ – хронический атрофический гастрит

ХГ – хронический гастрит

СОЖ – слизистая оболочка желудка

РЖ – рак желудка

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

АГ – антиген

Ig – иммуноглобулины

IL - интерлейкины

IL-2 – интерлейкин 2

IL-4 – интерлейкин 4

IL-8 – интерлейкин 8

TNF- $\alpha$ , ФНО - $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

IFN- $\gamma$ , ИФН - $\gamma$  – интерферон- $\gamma$

Th1 – Т-хелперы первого типа

Th2 – Т-хелперы второго типа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Циммерман, Я. С. Гастроэнтерология: учебник / Я. С. Циммерман – Москва, 2012. – 800 с.
2. Annu Rev Pathol, The pathogenesis of Helicobacter pylori-inducedgastro-duodenaldiseases:-2006.- 63-96 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов: рекомендовано Департаментом научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений Министерства здравоохранения РФ / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. - Москва, 2000. - 430 с.
4. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник для студентов по дисциплине "Общая и клиническая иммунология"/А.А.Ярилин – Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 749 с.
5. Костюкевич, О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению /О.И.Костюкевич// РМЖ - 2010.
6. Ищенко, Н.В. Изменения суточного профиля интрагастральной кислотности у больных хроническим гастритом под влиянием ряда факторов /Н.В.Ищенко// Современное состояние и перспективы развития медицины: сб. науч. статей. – Воронеж,- 2006.– т.1. –18с.
7. Lars Agréus et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers.// Scandinavian Journal of Gastroenterology.- 2012, p. 136–147.
8. Лабораторного исследования пепсиногенов./ А.Р.Молчанова,Н.Н. СМолчанова,А.Р. , Диагностическая значимость комплексного лорокина, М.Ю. Рукавишников// Новости Вектор-Бест,- 2010.
9. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6742.

10. Tanno, T. Development and maintenance of cancer stem cells under chronic inflammation / T. Tanno, W. Matsui // J. Nihon. Med. Sch. – 2011. – Vol. 78. – P. 138-145.
11. Multhoff, G. Chronic inflammation in cancer development /G. Multhoff, M. Molls, J. Radons // Front. Immunol. – 2011. – Vol. 2. – P. – 98.
12. Агеева, Е.С. Роль TNF- $\alpha$  в развитии Helicobacter pylori-ассоциированного хронического атрофического гастрита / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева // Сибирское медицинское обозрение. – Абакан, 2013. – №3. – С. 30-32
13. Вернигородский, С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп / С.В. Вернигородский // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – С. 4-7
14. Прихода, И.В. Иммунологическая реактивность при хроническом гастрите / И.В. Прихода, М.М. Терещенко // Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко. – 2009. – С. 2-5.
15. Graham, D.Y. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod / D.Y. Graham, M. Asaka // Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. - № 1. – P. 1-8.
16. Кононов, А.В. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.В. Маркелова, А.Г. Шиманская // Архив патологии. – 2011. - № 3. – С. 26-31.
17. Rugge, M. Human Pathology / M. Rugge, R.M. Genta // 2005. – P. 33-36.
18. Звягинцева, Т.Д. Хронический гастрит / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко // Харьковская медицинская академия последипломного образования. – 2012. - № 3-4(2). – С. 28-35.
19. Маев, И.В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И.В. Маев, Н.Н. Голубев // Болезни органов пищеварения. – 2010. - № 28. – С. 1702-1706.

20. Шкитин, В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002 . – Т.4. - № 2. – С.128-145
21. Хомерики, С. Г. Роль кокковых форм *Helicobacter pylori* в патогенетических механизмах и персистенции хеликобактерной инфекции / С. Г. Хомерики, И. А. Морозов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. - № 11 (2). - Прил. 13. – С. 99– 102.
22. Тец, В. В. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии иммунологии / В. В.Тец // М.: Медицина, 2002. - 352 с
23. Непомнящих, Г.И. Структурные изменения клеточных популяций желудка при хроническом гастрите и хроническом гепатите в условиях персистенции *Helicobacter pylori* / Г.И. Непомнящих и др. // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2015. - № 1. – С. 1878-1883.
24. Исаков, В. А. Молекулярногенетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - № (12) 6. – С. 82 - 85.
25. Сарсенбаева, А. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: учебное пособие / А. С. Сарсенбаева, Г. Л. Игнатова, С. В. Воротникова // Челябинск, 2005. - 27с.
26. Дябкин, Е. В. Состояние иммунной системы при патологии печени / Е. В. Дябкин, С. С. Дунаевская, Ю. С. Винник // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19. - №1. - С. 112 - 116.
27. Мирутко, Д. Д. *Helicobacter pylori*: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии / Д. Д. Мирутко, А. В. Сапотницкий // Медицинский журнал. - 2005. — № 3. — С. 90-93.
28. Осадчук, М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. – 2012. - № 1(56). – С. 16-21.



29. Нижегород, А. А. Значение анти- cagA серологического иммунного ответа у детей с язвенной болезнью желудка и двпк, ассоциированной с НР / А. А. Нижегород, Е. С. Кучина, Э. Н. Ахмадеева // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 4. – С. 212-215.

30. Цуканов, В. В. Распространенность CagA-позитивных штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в популяции Восточной Сибири / В. В. Цуканов, С. В. Баркалов, Ю. Л. Тонких [и др.] // Терапевтический архив. - 2007. - № 79. (2). – С. 15–18.

31. Степанов, Ю.М. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом / Ю.М. Степанов, Е.В. Симонова // Гастроэнтерология. - Днепропетровск, 2013. - №4. - С. 23-33.

32. Пасечников, В.Д. Состояние иммунного ответа у пациентов с *H.Pylori* ассоциированным хроническим атрофическим гастритом и ранним раком желудка в зависимости от серотипа возбудителя / В.Д. Пасечников, Л.Р. Джанибекова, С.З. Чуков // Практическая медицина. - Казань, 2012. - №3 (58). - С. 56-58.

33. Матвеева, Л.В. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и ulcerозного процессов в слизистой оболочке желудка / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина, Е.А. Митина // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – Саранск, 2013. - №7. - С. 133-137.

34. Мосина, Л.М. Иммуно-секреторные параллели при хроническом гастрите / Л.М. Мосина, М.А. Стенина, Л.В. Матвеева // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). - С. 28-31.

35. Ruge, M. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Ruge, P. Correa, F. Di Mario // Dig Liver Dis. — 2008. - Vol. 40 (8). — P. 650-658.

36. Хайдуков, С.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка // Медицинская иммунология. – 2011. – №1. – С. 7-16

37. Lars Agréus et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers.// *Scandinavian Journal of Gastroenterology*.- 2012, p. 136–147.
38. DeVita V.T. Principles and practice of Oncology / V.T. DeVita, Lawrence T.S., Rosenberg S.A.-2008, –p. 30-34.
39. Павлович, И.М. Диагностическая значимость показателей кислотообразующей и пепсинообразующей функции желудка в выявлении предопухолевого потенциала у больных с хроническим атрофическим гастритом / И.М. Павлович, А.В. Гордиенко, С.С. Бацков, Г.А. Альпер // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. - Санкт-Петербург, 2012. - №3. - С. 29-32.
40. Бектаева, Р.Р. Скрининг и профилактика предрака и раннего рака желудка / Р.Р. Бектаева В.В. Бенберин А.С. Лебедев // *Вестник НЦ БЖД, Научный центр безопасности жизнедеятельности*. - Казань, 2014. - №2 (20). - С. 114-116.
41. Вернигородский, С.В. Полная кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка как предраковое состояние: проблемы патоморфологической диагностики / С.В. Вернигородский // *Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – С. 1-8.
42. Вернигородский С.В. Сравнительная оценка и анализ патоморфологической и эндоскопической картины слизистой оболочки желудка при кишечной метаплазии / С.В. Вернигородский, Л.В. Дегтярева, К.В. Баранников, М.В. Мнихович // «Наука молодых» (*Eruditio Juvenium*). – 2014. – С. 8-18.
43. Спасова, Т.Е. Особенности течения язвенной болезни желудка на фоне хронического атрофического гастрита (по данным гастроэнтерологического отделения РКБ им. Семашко) / Т.Е. Спасова // *Вестник Бурятского государственного университета*. - Улан – Удэ, 2010. - №12. - С. 179-182.
44. Цуканов, В. В. Эпидемиология язвенной болезни (монография) / В. В. Цуканов, О. В. Штыгашева, С. В. Баркалов // Красноярск, 2004. - 198 с.

45. Нижегород, А. А. Значение анти- *cagA* серологического иммунного ответа у детей с язвенной болезнью желудка и двпк, ассоциированной с НР / А. А. Нижегород, Е. С. Кучина, Э. Н. Ахм
46. Сарсенбаева, А. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: учебное пособие / А. С. Сарсенбаева, Г. Л. Игнатова, С. В. Воротникова // Челябинск, 2005. - 27с.
47. С.В. Сенников, А.Н. Силков// Журнал 'Цитокины и воспаление', 2005, № 1 Т. 4, № 1. С.22-27.
48. Домарадский, И. В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* / И. В. Домарадский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - №2. - С.113-115
49. Исаков, В. А. Молекулярногенетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - № (12) 6. – С. 82 - 85.
50. Шкитин, В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002 . – Т.4. - № 2. – С.128 – 145.
51. Ruge, M. Human Pathology / M. Ruge, R.M. Genta // 2005. – P. 33-36
52. Саранчина, Ю.В. Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori* ассоциированного хронического гастрита: дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук: 14.03.03 / Ю. В. Саранчина // Абакан, 2015. – 159 с.
53. Субботин, А.М. Современные представления о диагностике и патогенезе атрофического гастрита / А.М. Субботин, С.А. Блащенко // Поволжский онкологический вестник. – 2010. – С. 66 – 73.
54. Yanaoka Kimihiko, Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels / Kimihiko Yanaoka, Masashi Oka, Hiroshi Ohata, Noriko Yoshimura // International journal of cancer. – 2009. – P. 2697-2703.

55. Rudnicka, K. Helicobacter pylori antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity /K. Rudnicka [et al.] // Microbiology and Immunology. – 2012. – Vol. 56. - №1. – P.62-75.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт Фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой



Е.И.Шишацкая

подпись инициалы, фамилия

«7» июня 2019 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология

Особенности цитокиновой регуляции при хроническом гастрите,  
инфицированным *Helicobacter pylori*

Научный руководитель



подпись, дата

профессор.д.м.н.

О.В.Смирнова

инициалы, фамилия

Выпускник



подпись, дата

К.А.Новикова

инициалы, фамилия

Красноярск 2019