

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

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Е. И. Шишацкая

« _____ » _____ 2018 г.

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 – Биология

Особенности цитокиновой регуляции у больных хроническим гастритом,
хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H. pylori*-
инфекцией

Научный руководитель _____ профессор, д.м.н О.В. Смирнова
подпись, дата
Выпускник _____ М.О. Агемян
подпись, дата

Красноярск 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
1 Обзор литературы	5
1.1 Общая характеристика хронического гастрита и хронического атрофического гастрита.....	5
1.1.1 Этиология хронического гастрита и хронического атрофического гастрита	5
1.1.2 Патогенез хронического гастрита и хронического атрофического гастрита	9
1.1.3 Клинические и диагностические особенности хронического гастрита и хронического атрофического гастрита	13
1.1.4 Лечение хронического гастрита и хронического атрофического гастрита	17
1.2 Общая характеристика цитокинов	19
2 Материалы и методы	22
2.1 Объект исследования	22
2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА).....	23
2.3 Статистический метод обработки данных	24
3 Результаты и обсуждения исследования	26
Заключение	Ошибка! Закладка не определена.
Список сокращений	27
Список использованных источников	29

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит (ХГ) – самое часто встречающееся заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), встречается по данным различных ученых от 50% до 90% населения всей земли [1, 2, 3]. При продолжающемся развитии хронического гастрита возникает атрофия, за которой следуют кишечная метаплазия, дисплазия, и наконец, рак желудка (РЖ) [4, 5]. Последовательность таких патологических явлений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) получила название по имени первооткрывателя и называется каскадом Correa.

Ключевую роль в развитии хронического гастрита играет *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, HP) инфекция [6, 7]. Международное Агентство по изучению рака в 1994 году определило *H. pylori* как канцероген I типа, т.е. канцероген, для которого существуют достоверные сведения о его канцерогенности для человека. Кроме того, была получена доказательная база, свидетельствующая о том, что не менее 95% случаев рака желудка этиологически связаны с *H. pylori* [8]. Инфицирование *H. pylori* вызывает изменения в иммунной системе, снижая функцию клеток иммунной системы. *H. pylori* стимулирует запуск цитокинового каскада, который играет ключевую роль в реализации хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка [9].

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) является предраковым заболеванием, провоцирующим рак желудка. Установлено, что ХАГ увеличивает риск развития рака желудка в 6-8 раз [10, 11]. Поэтому огромную роль в предупреждении развития рака желудка играет ранняя диагностика данного состояния.

Процесс трансформации заболевания в онкологическое зависит от функционирования клеток иммунной системы [4, 12]. Цитокины – биологически активные вещества, которые регулируют кооперацию клеток Т-, В-лимфоцитов и макрофагов в механизмах иммунного ответа [13].

В связи с этим целью данной работы является изучение особенностей цитокиновой регуляции у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией.

Задачи исследования:

1. Определить содержание некоторых провоспалительных (TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ) цитокинов у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией в сравнении с контрольной группой;

2. Определить содержание некоторых противовоспалительных (IL-4) цитокинов у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией в сравнении с контрольной группой;

3. Определить приоритетный путь иммунного реагирования у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией в сравнении с контрольной группой.

Исследование проводилось на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, в лаборатории клинической патофизиологии.

1 Обзор литературы

1.1 Общая характеристика хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

1.1.1 Этиология хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

Патологии желудка занимают наибольшую часть от общих патологий пищеварительного отдела [14]. Особое место занимает такое заболевание, как хронический гастрит (ХГ). Хронический гастрит – это заболевание желудка, характеризующееся длительно текущим рецидивирующим воспалительным поражением слизистой оболочки желудка [15]. Согласно данным представленным Вернигородским С. В. [1, с. 38] «по результатам эпидемиологических исследований хронический гастрит является самым распространенным заболеванием желудочного тракта и наблюдается с частотой от 50% до 80% взрослого населения индустриально развитых стран». Кроме того он отмечает, что «формирование хронического гастрита в 60-70% отмечается в молодом возрасте, в среднем от 20 до 30 лет. Также ХГ встречается преимущественно у мужчин».

Хронический гастрит может медленно и незаметно перетекать в хронический атрофический гастрит [16, 17]. Хронический атрофический гастрит – форма хронического гастрита, характеризующаяся прогрессирующим развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а именно уменьшением количества желез, отвечающих за продуцирование желудочного сока [18].

ХАГ, в настоящее время, представляет собой серьезную опасность для здоровья человека, которая выражается в предраковом потенциале данного заболевания [19, 20]. Считается, что рак желудка развивается согласно каскаду Correa – последовательно путем прогрессирования предраковых изменений

слизистой оболочки: хронический гастрит – хронический атрофический гастрит – метаплазия – дисплазия – рак желудка [21].

Исследования ряда авторов показали, что чем выше тяжесть протекания атрофического гастрита, тем выше риск развития рака желудка [22]. По результатам эпидемиологических исследований РЖ в 75% случаев развивается на фоне атрофического гастрита [18].

В странах с развитой статистикой хронический гастрит фиксируется у 80-90% больных, причем атрофический гастрит встречается в 5% случаев – у лиц моложе 30 лет, в 30% случаев у лиц в возрасте от 31 до 50 лет и в 50-70% случаев – у лиц старше 50 лет [23, 24, 25].

Хронический гастрит является мультифакторным заболеванием. Существует широко распространенная классификация, основанная на причинах возникновения заболевания. Ее предложили R.g. Strickland и J.R. Mackay в 1973 г [26]. Немецкие гастроэнтерологи выделили несколько основных типов ХГ на основе их этиологии:

1. Гастрит типа А (аутоиммунный). При данном типе гастрита наблюдаются антитела к париетальным клеткам. Кроме того, отмечается высокий уровень гастрина в крови и в большей степени происходит поражение тела желудка;

2. Гастрит типа В. Этот тип гастрита развивается вследствие инфицирования слизистой оболочки *Helicobacter pylori*-инфекцией. Большая часть бактериального воспаления приходится именно на антральный отдел желудка. При этом уровень гастрина в крови остаётся в норме или несколько снижается. Иммунных нарушений не наблюдается [26].

Helicobacter pylori после попадания в желудок, активно двигаясь при помощи жгутиков, преодолевает защитный слизистый слой и колонизирует СОЖ. Закрепившись на поверхности слизистой, бактерия начинает вырабатывать уреазу, благодаря чему в слизистой оболочке и слое защитной слизи поблизости от растущей колонии растёт концентрация аммиака, который, в свою очередь, нейтрализует соляную кислоту желудка и обеспечивает

бактерии локальное поддержание комфортного для неё рН (около 6-7). По механизму отрицательной обратной связи это вызывает повышение секреции гастрина клетками слизистой желудка и компенсаторное повышение секреции соляной кислоты и пепсина, с одновременным снижением секреции бикарбонатов [27, 28, 29].

Муциназа, протеаза и липаза, вырабатываемые бактерией, вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают непосредственный доступ к оголённой слизистой желудка и начинают её разъедать, вызывая химический ожог, воспаление и изъязвление слизистой оболочки [30].

При длительном течении хронического хеликобактерного гастрита без соответствующего лечения развивается хронический атрофический гастрит [4].

3. Гастрит типа С (химикотоксический или рефлюкс-гастрит). Прогрессирует на фоне дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) или при воздействии на СОЖ некоторых лекарственных средств (чаще всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)) или химических веществ [26].

Кроме этого выделяют смешанный гастрит (А и В или пангастрит) [26].

Ряд авторов считает, что основная доля ХГ приходится на *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит, т. е. гастрит типа В, и эта доля составляет примерно 80 %, на аутоиммунный ХГ, т.е. гастрит типа А, приходится 10-15%, остальные типы гастрита занимают около 5% [14, 31, 32].

Хронический гастрит представляет собой заболевание, которое развивается под действием множества различных факторов. Различают экзогенные (внешние) и эндогенные (внутренние) факторы, вызывающие возникновение ХГ [33, 34, 35].

К экзогенным факторам относят:

1) нарушение питания (нарушение ритма приема пищи, переедание, недостаточное пережевывание пищи, злоупотребление грубой и острой пищей, прием очень горячей или очень холодной пищи, неполноценное питание);

- 2) курение и алкоголь;
- 3) профессиональные вредности (заглатывание металлической, хлопковой пыли, паров, щелочей и кислот);
- 4) длительный прием некоторых лекарственных средств, которые раздражают желудок (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, противотуберкулезные препараты и др.);
- 5) инфицирование НР;
- 6) нервно-психический стресс;
- 7) нелеченый острый гастрит;
- 8) аллергия на пищу;
- 9) ДГР[33, 34, 35].

К эндогенным факторам относят:

- 1) хронические инфекции (полости рта и носоглотки, неспецифические заболевания органов дыхания и туберкулез, хронический холецистит и др.);
- 2) заболевания эндокринной системы (болезнь Аддисона, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет);
- 3) нарушение обмена веществ (ожирение, дефицит железа, подагра);
- 4) заболевания, приводящие к тканевой гипоксии (сердечная и легочная недостаточность и др.);
- 5) аутоинтоксикация (уремия, кетоацидоз при сахарном диабете, хроническая почечная недостаточность);
- 6) генетический и аллергический факторы[33, 34, 35].

Таким образом, ХГ является широко распространенным заболеванием пищеварительной системы, а развивающийся из хронического гастрита ХАГ, играет ключевую роль в развитии рака желудка. На сегодняшний день основная роль в развитии ХГ и ХАГ отводится *Helicobacter pylori* инфекции.

1.1.2 Патогенез хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

Изменения морфологии желудка и его функциональной активности обуславливаются рядом этиологических факторов и проявляются в виде нарушения желудочной моторики и секреции желудочного сока. Согласно ряду исследований функциональные нарушения секреции и моторики желудка являются первоочередными признаками развития заболевания. За функциональными изменениями закономерно следуют органические. В частности, угнетение активности сульфатазы, ответственной за поддержание нормальных соотношений компонентов желудочного сока, избытком водорода, который обусловлен повышенной секрецией соляной кислоты: в результате происходит последующее подавление желудочной секреции и нарушение целостности эпителия слизистой оболочки желудка, что связано с дальнейшими проблемами физиологической регенерации [36].

Вследствие нарушения процессов регенерации железистого эпителия могут развиваться все формы хронического гастрита. Исключением является поверхностный гастрит, при котором нарушения физиологической регенерации выражены слабо, либо полностью отсутствуют. Нарушение физиологического восстановления естественным путём железистого эпителия выражается в преобладании процессов пролиферации клеток эпителия над процессами дифференциации. Поскольку дифференцированные клетки вытесняются более молодыми, эпителий желудка теряет свои морфологические и функциональные признаки. Повреждение камбиального слоя эпителиальных клеток закономерно влияет на процессы репаративной регенерации. Таким образом, ХГ характеризуется уменьшением железистых клеток. Помимо этого происходит перестройка железистого аппарата: в слизистой оболочке появляются островки желёз, аналогичных по своему строению кишечным железам. Как следствие происходящей перестройки снижается секреция соляной кислоты в желудке.

Кроме структурных изменений, в СОЖ появляется клеточная инфильтрация (неспецифическое воспаление) [37].

Как уже упоминалось ранее, ХГ «типа А» характеризуется появлением антител к париетальным клеткам и гастромукопротеиду (внутренний фактор Касла). У больных данным типом хронического гастрита наблюдаются выраженные морфологические изменения, прогрессирующая атрофия желудочных желёз и выявление очагов кишечной метаплазии. Ещё одним характерным признаком является обнаружение в сыворотке крови пациентов высокого уровня гастрина, который, в свою очередь, является стимулятором секреции соляной кислоты и пепсина. В функциональном плане отмечается секреторная недостаточность разной степени выраженности, вплоть до ахилии. Показано, что ХГ «типа А» часто сочетается с В12-дефицитной (пернициозной) анемией и раком желудка [38].

Helicobacter pylori-инфекция является основной причиной возникновения другого типа гастрита – гастрита «типа В». Заражение происходит фекально-оральным и орально-оральным путем; в группе риска находятся дети, подростки, а также молодые люди до 20 лет. При ХГ «типа В» наблюдается гибель эпителиальных клеток, которая обуславливается действием двух взаимосвязанных факторов. Первым является цитотоксин, который способны вырабатывать большинство штаммов *Helicobacter pylori*. Вторым немаловажный фактор гибели клеток эпителия – аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой. В ответ на внедрение бактерии в слизистой оболочке желудка развивается воспалительная реакция, которая, в свою очередь, способствует повреждению желудочного эпителия. Бактериальные ферменты нарушают целостность мембран эпителиальных клеток и снижают их резистентность к повреждающим факторам. Закономерно уменьшается защитная функция желудочной слизи. Гастрит «типа В» встречается в 4 раза чаще, чем аутоиммунный гастрит и развивается в молодом возрасте [39].

Ещё один вариант повреждения слизистой оболочки желудка происходит при гастрите «типа С». Данная форма заболевания характеризуется моторно-

эвакуаторными нарушениями, в результате которых содержимое двенадцатиперстной кишки (секрет поджелудочной железы и желчные кислоты) попадает в желудок и взаимодействует со СОЖ, нарушая её целостность. Данный механизм является главным в развитии гастрита «типа С», точно так же, как прием НПВП и злоупотребление алкоголем [40].

Вместе с тем в слизистой оболочке желудка раскрываются шунты между артериями и венами. В подслизистом слое шунтирование ведет к развитию ишемии, она же, в свою очередь, способствует повреждению СОЖ и её желез и снижению регенерации. Локализация данных изменений происходит изначально в антральном отделе (как в случае с поверхностным гастритом), затем повреждения распространяются по направлению к фундальному отделу, приобретая диффузный характер. Параллельно данные изменения уходят «вглубь», захватывая большие площади и становясь атрофическими [36].

Хронический гастрит также связан с изменениями клеточного состава стромы слизистой оболочки желудка. Заболевание обуславливается изменением соотношения клеток: происходит увеличение количества плазматических клеток и уменьшение числа тучных клеток. Поскольку количество плазматических клеток растёт – происходит усиление синтеза иммуноглобулинов. При этом, очевидно, снижается выработка эндогенного гистамина за счёт уменьшения тучных клеток [36].

Развивающаяся структурная перестройка является основой морфологических изменений, способствующих длительному хроническому процессу в желудке, что может привести к возникновению уже другой формы ХГ – хроническому атрофическому гастриту.

Согласно ряду научных статей, ключевым моментом в развитии ХАГ является место его локализации в желудке: если заболевание начинается с воспаления слизистой оболочки желудка в его антральном отделе, то, вероятнее всего, патогенез связан с *H. pylori* [40, 41]. Как было рассмотрено ранее, постепенно прогрессирующее воспаление слизистой оболочки антрального отдела приводит к неизбежной атрофии СОЖ, которая на поздней стадии

болезни обуславливает исчезновение париетальных клеток. Поэтому до начала атрофии и исчезновения обкладочных клеток секреция соляной кислоты в желудке не претерпевает патологических изменений, а секреция гастрина, которая растёт при снижении рН (увеличении концентрации протонов) в просвете желудка и его стенке, также находится на нормальном уровне. Опасность данной формы гастрита связана с существенным риском развития рака желудка и зачастую приводит к образованию язв антрального отдела.

Инфицирование *Helicobacter pylori* играет роль катализатора воспаления в стенке желудка, которое происходит во многом через активацию нейтрофилов и выход данных клеточных эффекторов в интерстиций. Причём сами активированные нейтрофилы быстро погибают, высвобождая свободные радикалы кислорода, которые являются генотоксическими канцерогенами. Данные процессы, в конечном счёте, являются причиной малигнизации клеток эпителия СОЖ. Тем не менее, следует заметить, что одного инфицирования просвета желудка бактерией *H. pylori* недостаточно для развития рака желудка [42].

Можно считать, что канцерогенез в слизистой оболочке желудка определяет взаимодействие разнообразных эндо- и экзогенных этиологических факторов.

Патогенез хронического атрофического гастрита, начинающегося в области дна желудка, в свою очередь, обуславливается аутоиммунным поражением его париетальных клеток. В результате образования на поверхности париетальных клеток иммунных комплексов аутоантиген-антитело в стенке желудка происходит активация системы комплемента по классическому пути, следовательно, происходит запуск алгоритма аутоиммунного воспаления. В результате реализации целого каскада воспалительных процессов и связанной с ним вторичной альтерации повреждаются и погибают не только обкладочные, но и главные клетки. На определённом этапе развития гастрита данного происхождения деструкция париетальных клеток и уменьшение концентрации протонов в просвете

желудка стимулирует секрецию гастрина. Поэтому в качестве одного из симптомов хронического атрофического гастрита нередко выявляется гипергастринемия в плазме крови (повышенная активность гастрина) [42].

Таким образом, патогенез как ХГ, так и ХАГ основан на воспалительных и атрофических процессах, ведущих к ряду структурных и функциональных изменений слизистой оболочки желудка.

1.1.3 Клинические и диагностические особенности хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

Клиническая картина хронического гастрита и хронического атрофического гастрита характеризуется как местными, так и общими расстройствами, появляющимися в период обострений [43].

Местные расстройства представляют собой симптомы желудочной диспепсии, а именно чувства тяжести, давления, полноты в эпигастральной области, которые усиливаются или только появляются во время или после приема пищи; неприятный привкус во рту, изжога, срыгивание, тошнота, жжение в эпигастрии. Такие симптомы появляются чаще всего при антральном хроническом гастрите, они ведут к нарушению эвакуации из желудка, повышению внутрижелудочкового давления, усилению желудочно-пищеводного рефлюкса и усилению всей перечисленной симптоматики при обострении процесса. Тяжесть в эпигастральной области, возникающая во время или спустя некоторое время после приема пищи, является проявлением диспепсии и характерна для хронического гастрита тела желудка [44, 45]. Для НР-ассоциированного ХГ, который сопровождается повышенной секреторной функцией желудка, характерной чертой являются симптомы «кишечной» диспепсии, проявляющиеся расстройствами дефекации, т.е. запорами, послаблениями и неустойчивым стулом. Симптоматический комплекс «кишечной диспепсии» развивается на фоне нарушений антродуоденальной координации и увеличения желудочно-тонко- или толстокишечного рефлекса [44, 46].

Обычно данные симптомы носят эпизодический характер, а такие моторные нарушения в основном приводят к формированию синдрома раздраженного кишечника [45, 47].

Общие расстройства достаточно разнообразны. К ним можно отнести астено-невротический синдром, проявляющийся в слабости, раздражительности, нарушении со стороны сердечно-сосудистой системы – кардиалгии, аритмии, артериальная неустойчивость с склонностью к гипотонии. В случае секреторной недостаточности у больных хроническим атрофическим гастритом возможно формирование комплекса симптомов, сходных с демпинг-синдромом (внезапная слабость, бледность, потливость, сонливость, возникающие спустя некоторое время после приёма пищи), вызванным гормональным дисбалансом и нарушением моторики двенадцатиперстной кишки [45, 47]. У больных ХГ тела желудка может развиваться симптомокомплекс гиперхромной В12-дефицитной анемии (слабость, повышенная утомляемость, сонливость). По мнению Топчий Т. Б. [43, с. 48] «у части больных НР-ассоциированным антральным ХГ в стадии секреторной гиперфункции и антиперистальтики желудка может развиваться «язвенноподобный» симптомокомплекс, который может быть предвестником формирования язв».

Диагностика ХГ и ХАГ включает:

1. Клиническая диагностика. Исследуются жалобы больного, собирается информация об истории его болезни, условиях жизни больного, перенесённых им заболеваниях и др., и непосредственно производится сам осмотр пациента. На основе полученных данных врач определяет предположительный диагноз и составляет дальнейший план инструментального обследования больного.

2. Эндоскопическая диагностика с обязательной биопсией. Эндоскопия производится с целью обнаружения или не обнаружения *H. pylori* инфекции, уточнения характера и локализации изменений СОЖ, наличия или отсутствия предраковых изменений слизистой оболочки желудка. По ряду литературных

данных, при проведении биопсии исследуются не менее 5 фрагментов (2 – из антрального отдела, 2 – из тела желудка, 1 – из угла желудка).

3. Дыхательная диагностика. Данный вид диагностики также используется для выявления *H. pylori*. Дыхательная диагностика проводится следующим образом: пациент принимает мочевины нормального изотопного состава и далее происходит измерение концентрации аммиака с использованием газоанализатора. На основе полученных результатов делается вывод о наличии в организме бактерии.

4. Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика включает в себя проведение таких видов анализов, как: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, клинический анализ кала, анализ кала на скрытую кровь, выявление НР-инфекции.

5. Ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, желчного пузыря является немаловажной составляющей общих диагностических мероприятий, т.к. необходимо для определения сопутствующих заболеваний ЖКТ.

6. Внутриведочная рН-метрия. Используется для выявления состояния желудочной секреции и диагностики функциональных нарушений при кислотозависимых заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

7. Электрогастроэнтерография. С помощью данного метода диагностики исследуются моторно-эвакуаторные функции ЖКТ для определения дуоденогастрального рефлюкса.

8. Манометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Используется с целью определения наличия или отсутствия рефлюкс-гастрита (в норме в двенадцатиперстной кишке давление составляет 80-130 мм вод.ст., у людей страдающих рефлюкс-гастритом давление увеличивается до 200-240 мм вод. ст.) [48].

Также используется комплексная одномоментная лабораторная диагностика [49, 50]. Одним из примеров одномоментной комплексной лабораторной диагностики и скрининга гастрита является

«ГастроПанель BiohitHealthCare». Этот метод исследования является неинвазивным, безопасным и удобным для пациента [49, 50, 51]. В состав «ГастроПанель BiohitHealthCare» входит 4 диагностических набора для иммуноферментного анализа для определения следующих показателей: антител к *Helicobacter pylori*, пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17. Интерпретация результатов осуществляется по данным, представленным в таблице 1 [49, 50, 51].

Таблица 1 – Интерпретация результатов «Гастропанель»

Параметр	Норма	Патология
Пепсиноген-1	30-165 мг/л	<ul style="list-style-type: none"> - Менее 30 мг/л – тяжелая атрофия слизистой тела желудка, повышен риск развития рака желудка, дефицита витамина В12, цинка, кальция и железа - 30-50 мг/л – атрофия слизистой тела желудка средней тяжести - Более 165 мг/л – высокая кислотность, пищевод Баррета, высокий риск развития язвы ДПК
Пепсиноген-2	3-15 мг/л	<ul style="list-style-type: none"> - Менее 3 мг/л – возможно при резекции желудка, гастроэктомии, болезни Аддисона, микседеме. - Более 15 мг/л – высокий риск развития язвы желудка, синдром Золлингера-Эллисона, острый или хронический гастрит
Соотношение	3-20	Соотношение PGI/PGII линейно

пепсиноген-1/пепсиноген-2		уменьшается с увеличением выраженности атрофического гастрита в области тела желудка
Гастрин-17 базальный	1-10 пмоль/л	Менее 1 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка
Гастрин-17 стимулированный	5-30 пмоль/л	Менее 5 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка, повышен риск развития рака желудка и язвенной болезни желудка
Антитела класса IgG к <i>H.pylori</i>	30 EIU	Менее 30 EIU – отрицательный Более 30 EIU – положительный

Таким образом, существует множество клинических проявлений ХГ и ХАГ, что является основой для обращения к врачу. На сегодняшний день, диагностика этих заболеваний не составляет труда, т.к. имеется множество достоверных методов диагностики.

1.1.4 Лечение хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

Лечение ХГ и ХАГ для каждого больного подбирается индивидуально и проводится по нескольким направлениям: правильный образ жизни (лечебная диета, отказ от вредных привычек), лекарственная терапия, физиотерапия и курсы санаторного лечения, для улучшения общего состояния и закрепления ремиссии. Лечение рецидивов производят амбулаторно [2].

Лекарственные препараты для лечения гастрита [52]:

1. Препараты, которые уменьшают секрецию соляной кислоты (а именно блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса). К первой группе препаратов относятся препараты группы фамотидина. Кроме фамотидина, максимально эффективно блокируют секрецию желёз

желудка ингибиторы протонной помпы (например, омепразол и препараты его группы), рекомендованные к обязательному применению при эрадикационных мерах по отношению к *Helicobacter pylori*.

2. Антацидные препараты. Эти препараты связывают соляную кислоту и, следовательно, снижают активность пепсина. Перечень таких препаратов достаточно широк, к ним относятся: алюминия фосфат, комбинированный препарат, в состав которого входят гидроксид алюминия, гидроксид магния, сорбитол.

3. Препараты-гастропротекторы, т.е. препараты, защищающие СОЖ от агрессивного действия соляной кислоты, пепсина и других раздражающих факторов. К таким препаратам относятся препараты висмута, которые обладают обволакивающим и вяжущим свойствами, а также препарат гидроксида алюминия в сочетании с октасульфитом сахарозы, который применяется в лечении эрозивного гастрита. Кроме своего гастропротективного свойства гидроксид алюминия имеет способность к адсорбции, обладает антацидным эффектом и противоязвенным действием. Также используется препарат Сукральфат, уменьшающий местный воспалительный процесс.

4. Ферментные препараты, которые используются для улучшения пищеварения и регулирования данного процесса. Для устранения спазмов и нормализации перистальтики применяют спазмолитические средства.

5. Антибактериальные препараты используются при наличии *Helicobacter pylori*-инфекции для эрадикации этой бактерии. Среди антибиотических препаратов предпочтение отдаётся антибиотикам широкого спектра действия, метронидазолу, нитрофуранам. В случае излечения от *H. pylori*, будет происходить восстановление СОЖ и снизится риск малигнизации[52].

Физиотерапевтические методики применяются только после снижения острых симптомов и в период ремиссии. В период рецидивов проведение физиотерапевтических мероприятий противопоказано. К применяемым при ХГ и ХАГ физиотерапевтическим методам относятся электрофорез

лекарственными препаратами, магнито- и электротерапия, тепловые процедуры на область эпигастрия, фонофорез, КВЧ, бальнеотерапия [52].

Терапия аутоиммунного гастрита направлена на стимулирование секреторной деятельности слизистой. Для этой цели используются вещества, увеличивающие кислотность желудочного сока, в частности, янтарная и лимонная кислоты, витамин С и РР, сок подорожника. Кроме того, лечебную диету включаются продукты, которые содержат высокий уровень кислот (например, клюква, цитрусовые, кефир, квашеная капуста). Данные препараты и продукты, способные стимулировать образование соляной кислоты, применяют натощак при пониженной её секреции, но не при полной ахлоргидрии. При аутоиммунном гастрите обязательно назначают витамин В12, для лечения сопутствующей мегалобластической анемии [52, 53].

Чтобы ускорить процессы регенерации в СОЖ используются средства для регуляции тканевого обмена (инозин, масло шиповника и облепихи, стероиды и анаболики) [53].

Санаторно-курортное лечение вне периода обострения включает терапию минеральными водами на бальнеологических курортах [54].

При своевременном начале лечения атрофического гастрита уже через пять лет наступает значительное улучшение состояния эпителия. При хроническом гастрите состояние улучшается значительно раньше [54].

Таким образом, лечение ХГ и ХАГ основано на выявлении причины возникновения заболевания и направлено на ее искоренение. Кроме лекарственной терапии применяются курсы санаторно-курортного лечения и поддержание здорового образа жизни.

1. 2Общая характеристика цитокинов

Цитокины представляют самую большую, наиболее значимую и универсальную в функциональном отношении группу гуморальных факторов системы иммунитета. Они важны для реализации как врожденного, так и

адаптивного иммунитета. Функции цитокинов достаточно разнообразны. Данные молекулы являются факторами, которые могут относиться не только к иммунной системе, т.к. играют важную роль в процессах кроветворения, тканевом гомеостазе, межсистемной передаче сигналов [55].

Цитокины имеют разное строение, обладают различной функциональной активностью и могут продуцироваться различными клетками. С этим и связана многочисленность данной группы. В целом цитокины можно определить как белковые или полипептидные факторы, не обладающие специфичностью в отношении антигенов, синтезируемые в основном активированными клетками кроветворной и иммунной систем, и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях [56].

Существует несколько классификаций цитокинов, основанных на разных принципах [55].

Классификация цитокинов по механизму биологического действия[55]:

1. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции:
 - провоспалительные (интерлейкины-1, -2, -6, -8, интерферон- γ , ФНО- α и другие);
 - противовоспалительные (интерлейкины-4, -10, и другие).
2. Цитокины, регулирующие клеточный иммунитет: интерлейкин-1 (ИЛ-1 или IL-1), ИЛ-12 (IL-12), ИФН-гамма (IFN-гамма), ТРФ-бета и другие).
3. Цитокины, регулирующие гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН-гамма, ТРФ-бета и другие).

Другая классификация делит цитокины на группы по характеру действия [57]:

- 1.Интерлейкины (ИЛ-1-ИЛ-35) – регуляторные молекулы иммунной системы, которые создают условия для внутриклеточных взаимодействий и взаимосвязи иммунной системы с другими системами организма.
- 2.Факторы некроза опухоли – цитокины, обладающие цитотоксическим и иммунорегуляторным действием (ФНО- α и лимфотоксины (ЛТ)).

3. Интерфероны – цитокины с противовирусным и выраженным иммунорегуляторным действием. По литературным данным принято выделять интерфероны I типа (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- δ , ИФН- κ , ИФН- ω , ИФН- τ), интерфероны II типа (ИФН- γ) и интерфероноподобные цитокины.

4. Факторы роста гемопоэтических клеток – факторы роста стволовых клеток (ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11, эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), участвующие в регуляции гемопоэза.

5. Хемокины (СС, СХС (ИЛ8), СХЗС) – цитокины, регулирующие хемотаксис различных клеток.

6. Факторы роста – белковые молекулы, участвующие в регуляции роста, дифференцировки и функциональных свойств различных тканей (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса и трансформирующий фактор роста (ТРФ)).

Как уже упоминалось ранее, цитокины не обладают антигенной специфичностью, вырабатываются различными клетками организма, как правило, в ответ на активирующий стимул. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через высокоспецифичные мембранные рецепторы. Цитокины формируют цитокиновую сеть. Одни цитокины могут индуцировать синтез других (каскад). В сети цитокины могут действовать согласованно (синергизм) [57].

2 Материалы и методы

2.1 Объект исследования

Объектом исследования явились 76 больных хроническим гастритом и 24 больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией. Их средний возраст составлял $54,02 \pm 14,88$ лет (минимальный возраст больных – 30 лет, максимальный возраст – 75 лет). Отбор больных производился методом случайной выборки по мере поступления в гастроэнтерологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярск с июня 2016 г. При поступлении врачами-гастроэнтерологами приемного отделения по сочетанию диагностических признаков у больных верифицировался хронический гастрит и хронический атрофический гастрит, ассоциированные с *H.pylori*-инфекцией.

Больные с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом поступали в гастроэнтерологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера г. Красноярск (заведующая отделением, Заборцева Вероника Иннокентьевна). В лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера (зав. лабораторией, д.м.н., Смирнова О.В.) проводились лабораторные исследования. Контрольная группа, состоящая из 83 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных была отобрана при профилактических осмотрах в ЛПУ города Красноярск. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией.

Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась 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).

Перечень критериев включения или не включения пациентов в исследования

Критерии включения:

- Лица возраста 30-75 лет, больные хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией.
- Лица, добровольно согласившиеся участвовать в научном исследовании.

Критерии не включения:

- Лица с ВИЧ-инфекцией.
- Лица с туберкулёзом.
- Лица, имеющие наркотическую зависимость
- Лица, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.
- Лица старше 80 лет.

2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА)

Метод определения уровня цитокинов основан на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к исследуемым цитокинам, а именно к TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4, которые сорбированы на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

ИФА проводится в несколько этапов.

На первом этапе образцы сыворотки крови, а также контроль для построения калибровочного графика (100 мкл) инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Содержащиеся TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4 в исследуемом образце, связываются с моноклональными антителами на твердой фазе. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой.

Второй этап – образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата №1 (антитела к TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4 человека с биотином). Далее биотин, находящийся в составе конъюгата №1 взаимодействует при инкубации со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена (конъюгат №2). В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич». Во время инкубации с субстратом пероксидазы хрена – тетраметилбензидином (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках в голубой цвет.

На третьем этапе реакцию останавливают добавлением стоп-реактива (серная кислота). При этом окрас растворов в лунках меняется с голубого на желтый. Интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству содержащихся в образце TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4.

Четвертый этап включает определение концентрации TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4 в исследуемых образцах с помощью спектрофотометрирования при длине волны 450 нм. Расчет концентрации TNF- α , IL-2, IL-8, IFN- γ и IL-4 осуществляют по калибровочному графику в координатах: ось абсцисс – концентрация цитокинов (пг/мл); ось ординат – значение оптической плотности образца [58].

2.3 Статистический метод обработки данных

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 перцентили (C_{25} - C_{75}). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,001$.

Также использовался корреляционный анализ для выявления зависимости показателей цитокинов от $H.pylori$. При этом $r > 0,75$ оценивалась как сильная корреляционная взаимосвязь, $0,25 < r < 0,75$, как средняя корреляционная взаимосвязь и $r < 0,25$ – слабая.

3 Результаты и обсуждения исследования

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD4+, CD8+, CD23, CD25, CD122, CD132 – cluster of differentiation, cluster designation, кластеры дифференцировки лейкоцитов

H. pylori, HP – *Helicobacter pylori*

IFN, ИФН – интерферон

IFN- γ , ИФН- γ – интерферон- γ

IgE – иммуноглобулин E

IgG – иммуноглобулин G

IL-1-IL35, ИЛ-1-ИЛ-35 – интерлейкины-1-35

IL-2, ИЛ-2 – интерлейкин-2

IL-4, ИЛ-4 – интерлейкин-4

IL-8, ИЛ-8 – интерлейкин-8

JAK/STAT – janus kinase/signal transducers and activators of transcription, янус-киназа (JAK) и сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT)

MHC-I – главный комплекс гистосовместимости I класса

MHC-II – главный комплекс гистосовместимости II класса

NKT-клетки – natural killer T-cell, натуральные киллеры T-клетки

NK-клетки – natural killer cells, естественные киллеры, натуральные киллеры

PGI – пепсиноген I

PGII – пепсиноген II

PI3K/Akt – сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы и киназы Akt

Ras/MAPK – Ras-белок зависимый сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы

Th1 – T-хелперы первого типа

Th2 – T-хелперы второго типа

TNF- α , ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

АПК – антигенпрезентирующие клетки

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

КВЧ – крайне высокочастотная терапия

ЛТ – лимфотоксины

М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РЖ – рак желудка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СС, СХС, СХЗС – подсемейства хемокинов

ТМБ – тетраметилбензидин

ТРФ – трансформирующий ростовой фактор

ХАГ – хронический атрофический гастрит

ХГ – хронический гастрит

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Вернигородский, С. В. Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите / С. В. Вернигородский // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2014. – №1. – С. 37-43.
2. Топчий, Т. Б. Эпидемиология хронического гастрита и некоторые лечебные подходы / Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 4, № 34. – С. 5-11.
3. Шевченко, А.С. Хронический гастрит / А. С. Шевченко, В. В. Савчук // Вестник научного общества студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2017. – № 3. – С. 175-179.
4. Соснина, А. В. Цитокинпродуцирующий потенциал клеток крови и цитокины сыворотки больных хроническим атрофическим гастритом / А. В. Соснина[и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С 247-254.
5. Соболев, В. А. Эпидемиологические аспекты хронического гастрита / В. А. Соболев // Вестник современной науки. – 2015. – № 11. – С. 137-139.
6. Бунова, С. С. Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит: оценка однородности группы больных по возрасту и полу / С. С. Бунова[и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 361-363.
7. Непомнящих, Г. И. Структурные изменения клеточных популяций желудка при хроническом гастрите и хроническом гепатите в условиях персистенции Helicobacter pylori / Г. И. Непомнящих и [др.]// Фундаментальные исследования. – 2015. – №1. – С. 1878-1883.
8. Бордин, Д. С. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка / Д. С. Бордин, М. Ю. Бяхов, Л. В. Федуленкова // Злокачественные опухоли. – 2014. – №2. – С. 30-36.
9. Саранчина, Ю. В. Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе Helicobacter pylori-

ассоциированного хронического гастрита :дис. ... канд. био. наук : 14.03.03 / Саранчина Юлия Владимировна. – Абакан, 2015. – 159 с.

10. Агеева, Е. С. Роль TNF-А в развитии *Helicobacter pylori* ассоциированного хронического атрофического гастрита / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 3. – С. 30-32.

11. Lochhead, P. Gastric cancer / P. Lochhead, E. M.El-Omar // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol. 85. – P. 87-100.

12. Синяков, А. А. Показатели иммунного статуса в крови у больных атрофическим гастритом / А. А. Синяков [и др.]// Дневник Казанской медицинской школы. – 2016. – № 1(11). – С. 29-31.

13. Новиков, П. Д. Теоретические основы иммунологии : методические рекомендации / П. Д. Новиков, А. А. Чиркин. – Витебск : ВГУ имени П. М. Машерова, 2013. – 48 с.

14. Рапопорт, С. И. Гастриты: пособие для врачей / С. И. Рапопорт. – Москва :Медпрактика-М, 2010. – 20 с.

15. Внутренние болезни в 2-х томах: учебник / под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – Т.2. – 2010. – 581 с.

16. Цуканов, В.В. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет / В.В. Цуканов[и др.] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №4. – С. 27-31.

17. Кононов, А. В. Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка: от математической модели до «диагностической машины» / А. В. Кононов [и др.]// Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 6 (43). – С. 462-464.

18. Далидович, К.К. Предраковые состояния органов пищеварения. Формирование групп повышенного риска : учебник / К.К. Далидович. – Минск:Технопринт, 1996. – 244 с.

19. Степанов, Ю. М. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с

атрофическим гастритом / Ю. М. Степанов, Е. В. Смирнова // Гастроэнтерология. – 2013. – №4 (50). – С. 23-33.

20. Костюкевич, О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению / О. И. Костюкевич // РМЖ. – 2010. – № 28. – С. 1717-1723.

21. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. Correa // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 6735-6742.

22. 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.

23. Минушкин, О. Н. Хронический гастрит / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков // Лечащий Врач. – 2003. – №5. – С. 24-31.

24. Топчий, Т. Б. Аутоиммунный хронический гастрит – нозологическая форма или синдром? / Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 38-45.

25. Баранов, А. А. Хеликобактер-ассоциированные заболевания у детей / А. А. Баранов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 47.

26. Strickland, R.G. A reappraise of the nature and significance of chronic atrophic gastritis / R. G. Strickland, J.R. MacKey // Dig. Dis. Sci. – 1973. – Vol. 18. – P. 426-440.

27. Кудрявцева, Л. В. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии (пособие для врачей) / Л. В. Кудрявцева [и др.] – Москва, 2004. – 41 с.

28. Annibale, B. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anaemia / B. Annibale [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 496-501.

29. Atherton, J.C. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications / J. C. Atherton, M. J. Blaser // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119 (9). – P. 2475-2487.

30. Ющук, Н. И. Инфекция *Helicobacter pylori* / Н. И. Ющук, В. Т. Ивашкин, И. В. Маев // *Мед. Газета.* – 2006. – № 40. – С. 8-9.

31. Franceschi, F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases / F. Franceschi [et al.] // *Helicobacter.* – 2014. – Vol. 19, Suppl 1. – P. 52-88.

32. Takeuchi, K. *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer / K. Takeuchi [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 36, № 4. – P. 321-324.

33. Федюкович, Н. И. Внутренние болезни: учебник / Н. И. Федюкович. – Изд. 7-е. – Ростов н/Д : Феникс, 2011. – 573 с.

34. Маколкин, В. И. Внутренние болезни: учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 592 с.

35. Болезни органов пищеварения [Электронный ресурс] : Р Медицинская энциклопедия. – Режим доступа : <http://mail.argonet.ru/spravochnik/11.htm>.

36. Хронический гастрит [Электронный ресурс] : Медпортал. – Режим доступа : http://медпортал.com/vnutrennie-bolezni_718/hronicheskiy-gastrit8658.html.

37. Laszlo Szabo, Imre. Diagnosis of Gastritis – Review from early pathological evaluation to present day management / Imre Laszlo Szabo [et al.] // *Current Topics in Gastritis.* – 2012. – P. 3-19.

38. Dixon, M.F Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 / M.F. Dixon [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 1996. – Vol. 20. – P. 1161-1181.

39. Bodger, K. Gastric mucosal secretion of interleukin-10: relations to histopathology, *Helicobacter pylori* status, and tumor necrosis factor-alpha secretion. / K. Bodger, J.I. Wyatt, R.V. Heatley // *Gut.* – 1997. – V. 40. – P. 739-744.

40. Бедельбаева, Г. Г. *Helicobacter pylori* и хронический атрофический гастрит / Г. Г. Бедельбаева, Ж. М. Нурмаханова, С. А. Мухамбетьярова //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2013. – №10. – С. 41.

41. Куваев, Р.О. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: новые технологии эндоскопической диагностики / Р. О. Куваев, Е. Л. Никонов, С. В. Кашин // Доказательная гастроэнтерология. – Москва, 2015. – Т 4. – № 1-2. – С. 19-24.

42. Патологическая анатомия: Учебник для слушателей и курсантов военно-медицинской академии и военно-медицинских институтов / под ред. проф. В. Ю. Шанина. – Санкт-Петербург, 2003. – 712 с.

43. Топчий, Т. Б. Хронический гастрит: клинико-морфологические формы, особенности течения, диагностика / Т.Б. Топчий, И.В. Зверков, Д.В. Володин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 2. – С. 47-51.

44. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 1998. – 483 с.

45. Ивашкин, В. Т. Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией *H. Pylori*: дыхательная лазерная диагностика и современная терапия / В. Т. Ивашкин, Е. К. Баранская, Е. В. Степанов // Врач – 2008. – № 9. – С. 5-11.

46.

Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D. Y. Graham // Scan. J. Gastroenterol. – 2007. – V. 42. – P. 2–10.

47. Veijola, L.I. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection / L.I. Veijola [et al.] // Endoscopy. – 2011. – № 43 (1). – P. 26-29.

48. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

49. Белковец, А. В. Опыт неинвазивной диагностики атрофического гастрита в текущей клинической практике / А. В. Белковец[и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 71-76.

50. Дорн, О. Ю. Использование методов неинвазивной диагностики заболеваний желудка в современной клинической практике / О. Ю. Дорн, С. А. Песков, Е. Г. Степанова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С.28-34.

51. Dinis-Ribeiro, M. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma / M.Dinis-Ribeiro[et al.]// Neoplasia. – 2004. –№6. – P. 449-456.

52. Гастрит [Электронный ресурс]:Красота и медицина. – Режим доступа :<http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanijagastroenterologia/atrophic-gastritis>.

53. Хронический гастрит: профилактика и лечение [Электронный ресурс] :Симптомы и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта: гастрита, язвы желудка. – Режим доступа :<http://v-zdorovom-tele.ru/gastrit/hronicheskij-gastrit-profilaktika.html>.

54. Калюжная, О. А. Оценка комплексного лечения у больных с основными типами хронических гастритов / О. А. Калюжная, Р.Р.Тухватшин, Г.М.Саралинова // Международный научный журнал «Инновационная наука». – 2016. – №10. – С. 192-195.

55. Цитокины – классификация, роль в организме, лечение[Электронный ресурс] : Здоровый образ жизни, альтернативная медицина. – Режим доступа :<https://www.tiensmed.ru/news/citokiny-ab1.html>.

56. Stow, J. L. Cytokinesecretioninmacrophagesandothercells: pathwaysandmediators / J.L. Stow[etal.] //Immunobiology. – 2009. –№ 214.– P. 601-612.

57. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.

58. Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий // Методические рекомендации – М.: Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 17 с.

59. Эседов, Э. М. Роль провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Э. М. Эседов, Д. С. Акбиева // Вестник ДГМА. – 2017. – № 3 (24). – С. 8-11.

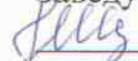
60. Саранчина, Ю. В. Особенности продукции интерлейкина-8 при *Helicobacter pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите / Ю. В. Саранчина, Е. С. Агеева // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 44-48.

61. Ефремова, А. В. Роль гуморальных факторов иммунной системы в развитии хронического гастрита в условиях севера / А. В. Ефремова [и др.] // Клиническая медицина. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Якутск, 2011. – №3(79). – С.34-37.

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

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

 Е. И. Шишацкая

« 19 » июня 2018 г.

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 – Биология

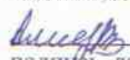
Особенности цитокиновой регуляции у больных хроническим гастритом,
хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H. pylori*-
инфекцией

Научный руководитель


подпись, дата

профессор, д.м.н О.В. Смирнова

Выпускник


подпись, дата

М.О. Агекян

Красноярск 2018