

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ГАСТРИТЕ У ШКОЛЬНИКОВ С СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАКУ ЖЕЛУДКА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Поливанова Т.В., Вшивков В.А.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

Резюме. Начало формирования заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослого населения приходится на школьный возраст. Среди ведущих факторов риска их формирования выделяют семейную предрасположенность (к язвенной болезни (ЯБ), раку желудка). Основой в их формировании выступает гастрит, активное влияние на течение которого оказывают цитокины.

Цель — изучить особенности показателей цитокинов в сыворотке крови у школьников с гастритом при семейном отягощении по раку желудка и язвенной болезни. Всего обследовано 179 школьников с гастроэнтерологическими жалобами. Всем обследуемым проведено эндоскопическое исследование с взятием биопсий из антрального отдела желудка и морфологическим подтверждением у них гастрита (Сиднейская классификация). Также определено наличие *H. pylori* морфологическим методом. Уровень цитокинов в крови (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN α , TNF α) установлен методом ИФА. В ходе исследования установлено, что у школьников с отягощением по ЯБ снижен IL-1 β в сравнении с детьми без отягощения ($p = 0,005$), и с детьми, имеющими отягощение по раку ($p = 0,030$). Также у школьников увеличен IFN α при отягощении по ЯБ ($p = 0,001$) и по раку желудка ($p = 0,038$). Установлено снижение IL-1 β у детей с отягощением по ЯБ, как при инфицировании *H. pylori* ($p = 0,048$), так и при его отсутствии ($p = 0,043$). IL-1 β играет важную роль в иммунном ответе на инфицирование *H. pylori*. Помимо этого, известно, что при инфекции *H. pylori* повышается уровень IL-1 β , что сопровождается ингибированием кислотности желудочного сока. Отмечено снижение IL-1 β и увеличение IFN α у детей при отягощении по ЯБ независимо от активности воспаления. Помимо этого у них наблюдалось увеличение TNF α ($p = 0,04$) при высокой активности гастрита (2-3-я ст.). Кроме того, у детей с язвенной отягощенностью при высокой активности гастрита увеличен IL-4 ($p = 0,018$).

Адрес для переписки:

Вшивков Виталий Алексеевич
Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (923) 280-06-98.
E-mail: vitali1983@mail.ru

Address for correspondence:

Vitaliy A. Vshivkov
Research Institute for Medical Problems for the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (923) 280-06-98.
E-mail: vitali1983@mail.ru

Образец цитирования:

Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков «Сравнительная характеристика цитокинового профиля крови при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка и язвенной болезни» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 939-946.
doi: 10.46235/1028-7221-16689-CCO

© Поливанова Т.В., Вшивков В.А., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T. V. Polivanova, V. A. Vshivkov “Comparative characteristics of the blood cytokine profile in gastritis in schoolchildren with a family predisposition to gastric cancer and peptic ulcer”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 939-946.
doi: 10.46235/1028-7221-16689-CCO

© Polivanova T. V., Vshivkov V. A., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16689-CCO

Таким образом, у детей при наличии семейного отягощения как по язвенной болезни, так и по раку желудка имеются особенности ассоциации конкретных цитокинов с гастритом, а также его активностью и инфицированием *H. pylori*.

Ключевые слова: цитокины, дети, гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, семейная предрасположенность

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE BLOOD CYTOKINE PROFILE IN GASTRITIS IN SCHOOLCHILDREN WITH A FAMILY PREDISPOSITION TO GASTRIC CANCER AND PEPTIC ULCER

Polivanova T.V., Vshivkov V.A.

Research Institute of Medical Problems for the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The formation of diseases of the gastric and duodenum in the adult population begins at school age. Among the leading risk factors for their formation are family predisposition (to peptic ulcer disease (PU), gastric cancer). The basis for their formation is gastritis, the course of which is actively influenced by cytokines. Aim. To study the characteristics of cytokine levels in blood serum in schoolchildren with gastritis and a family history of gastric cancer and peptic ulcer. A total of 179 schoolchildren with gastroenterological complaints were examined. All subjects underwent an endoscopic examination with biopsies taken from the antrum of the gastric and morphological confirmation of gastritis (Sydney classification). The presence of *H. pylori* was also determined by morphological method. The level of cytokines in the blood (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN α , TNF α) was determined by ELISA. The study found that schoolchildren with a burden of ulcer had a decreased IL-1 β in comparison with children without aggravation ($p = 0.005$), and with children with a burden of cancer ($p = 0.030$). Also, IFN α was increased in schoolchildren with a burden of ulcerative disease ($p = 0.001$) and gastric cancer ($p = 0.038$). A decrease in IL-1 β was found in children with aggravated ulcer disease, both with *H. pylori* infection ($p = 0.048$) and without it ($p = 0.043$). IL-1 β plays an important role in the immune response to *H. pylori* infection. In addition, it is known that during *H. pylori* infection the level of IL-1 β increases, which is accompanied by inhibition of gastric acidity. There was a decrease in IL-1 β and an increase in IFN α in children with aggravated ulcer disease, regardless of the activity of inflammation. In addition, they observed an increase in TNF α ($p = 0.04$) with high gastritis activity (stage 2-3). In addition, in children with ulcer burden and high gastritis activity, IL-4 is increased ($p = 0.018$). Thus, in children with a family history of both peptic ulcers and gastric cancer, there are features of the association of specific cytokines with gastritis, as well as its activity and *H. pylori* infection.

Keywords: cytokines, children, gastritis, peptic ulcer, gastric cancer, family predisposition

Введение

Детский возраст является истоком в развитии большинства заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослых, в том числе язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка [2]. Заболевания гастродуоденальной зоны являются мультифакториальными. К ведущим факторам с негативным влиянием в их развитии относят семейную предрасположенность, особенно к таким заболеваниям, как язвенная болезнь и рак желудка [2, 10]. Изначально структурной единицей в их развитии выступает гастрит [1, 7]. Генетической основой неблагоприятного течения гастрита выступает специфика нейрогуморальной

регуляции, морфофункциональные особенности желудка. Этот факт предполагает повышенный риск развития атрофии и метаплазии [7]. Изменения микробиоты желудка и воспалительный процесс в слизистой оболочке, связанные с коинфекцией бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и вирусом Эпштейна–Барр, имеют значение для канцерогенеза желудка [7].

В последние годы активно изучается и показано многостороннее влияние цитокинов на течение заболеваний с воспалительным генезом. Это касается вопросов регуляции гуморального и клеточного иммунитета, клеточной дифференцировки, апоптоза клеток, взаимодействия между клетками и системами и др., причем не только

в очаге воспаления, но и на системном уровне. Цитокиновый каскад определяет тип иммунного ответа на повреждение (инфекцию), а также его выраженность [5, 6].

Научные исследования показывают влияние цитокинового звена на воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, канцерогенез желудка и их связь с полиморфизмом цитокинов и их рецепторов [11]. Имеются данные об особенностях показателей цитокинов при гастрите, инициированном бактерией *H. pylori*, которая индуцирует продукцию широкого круга цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF α , TGF- β 1, IL-17, IL-18, IL-21 и IL-22 [3]. При этом хроническое воспаление, ассоциированное с *H. pylori*, является одной из причин канцерогенеза желудка, что сопряжено с аномальной активацией иммунных клеток и повышением уровня воспалительных цитокинов. В настоящее время, несмотря на то, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит широко изучается, остается много неясного, требующего дополнительного изучения [7]. Таким аспектом является ассоциация конкретных цитокинов с воспалительным процессом в слизистой желудка у детей (на начальном этапе формирования) при семейном отягощении по раку желудка и язвенной болезни. Выявленные отклонения у лиц с предрасположенностью следует рассматривать неблагоприятными прогностическими маркерами с возможностью их использования в ранней профилактике столь серьезных заболеваний.

Цель – изучить особенности показателей цитокинов в сыворотке крови у школьников с гастритом при семейном отягощении по раку желудка и язвенной болезни.

Материалы и методы

На первом этапе проведено поперечное скрининговое обследование детей и подростков в школах с использованием стандартных анкет. Анкеты содержали вопросы о наличии гастроинтестинальных жалоб и анамнестических сведений о родственниках 1-й и 2-й степени родства: наличие у них язвенной болезни и рака желудка.

Второй этап исследования заключался в проведении углубленного обследования школьников с гастроэнтерологическими жалобами, у которых морфологически был подтвержден диагноз гастрит. Обследование включало в себя: 1) эндоскопическое исследование пищевода и гастродуоденальной зоны с забором биопсийного материала из слизистой оболочки антрального отдела желудка для последующего изучения морфологического состояния слизистой оболочки; 2) забор образца крови объемом 5 мл для изучения содержания циркулирующих цитокинов. Образец крови центрифугировали, что позволяло отделять

сыворотку, которая до проведения исследования находилась в холодильнике при температуре -20 °С.

Критериями исключения детей из исследования являлись: 1) возраст ребенка младше 7 и старше 17 лет; 2) наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца; 3) наличие хронических заболеваний других органов в стадии обострения; 4) функциональная недостаточность органов и систем организма; 5) наличие аллергических заболеваний; 6) отсутствие морфологических признаков гастрита. Всего на втором этапе обследовано 179 школьников. При анализе материала обследованные дети распределены на 3 группы: с семейным отягощением по ЯБ, по раку желудка и без отягощения.

Диагностика гастрита осуществлялась посредством световой микроскопии окрашенных гематоксилин-эозином биопсийных срезов. В качестве критерия в оценке степени активности гастрита использовалась интенсивность нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки слизистой желудка, которая осуществлялась в соответствии с рекомендациями, изложенными в модифицированной Сиднейской классификации. Определение *H. pylori* осуществлялось морфологическим методом после окраски биопсийного материала слизистой желудка по Гимзе [4, 12].

Определение уровня циркулирующих цитокинов в сыворотке крови (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN α , TNF α) осуществляли методом ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Согласно статье 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964) до начала исследования все школьники и их родители были информированы о целях, методах и характере возможных осложнений во время его проведения с подписанием согласия на участие. В работе использовалось эндоскопическое оборудование Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

Анализ статистической значимости различий признаков проводили с помощью программы SPSS version 23.0 (IBM, Inc., США). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий количественных признаков анализировали с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты исследования представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных, при наличии семейного отягощения по ЯБ и по раку желудка, имелись отличия содержания цитокинов в крови как между собой, так и со школьниками, не имевшими отягощения по этим нозологическим формам (табл. 1). У школьников, имеющих родственников с ЯБ наблюдалось снижение IL-1 β в сравнении с детьми без предрасположенности ($p = 0,005$), и с детьми, имеющими отягощение по раку ($p = 0,030$). Также у школьников с отягощением по ЯБ наблюдалось увеличение IFN α , в сравнении с детьми без отягощения ($p = 0,001$). Кроме того, аналогичное увеличение данного цитокина отмечено у детей и с семейным отягощением по раку желудка ($p = 0,038$). IFN α является функциональным триггером иммунных реакций организма на повреждение [8]. Отклонения показателей конкретных цитокинов свидетельствуют о чрезмерной активации или снижении на местном уровне процессов, регуляцию которых они воплощают в действительность, что сопровождается изменениями на системном уровне цито-

киновой регуляции. При этом IFN α обладает не только противовирусным, но и эффектом иммуномодуляции путем повышения экспрессии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (МНС). Есть данные об антибактериальном действии IFN α , реализуемом путем усиления активности ферментов, в качестве которых рассматриваются индоламин-2,3- и NO-синтетаза [9].

Исходя из того, что важнейшим негативным фактором в развитии и рака желудка и ЯБ, рассматривается инфекция *H. pylori*, был проведен анализ связи инфицирования с выявленными изменениями цитокинового профиля у детей в зависимости от отягощения в семье по этим заболеваниям (табл. 2). Установленные закономерности заключались в снижении IL-1 β , которое отмечено у детей с семейной предрасположенностью по язвенной болезни, как при инфицировании ($p = 0,048$), так и при его отсутствии ($p = 0,043$) в сравнении с детьми без отягощения. Интерлейкин-1 β играет важную роль организма в иммунном ответе на инфицирование *H. pylori*. Помимо этого, известно, что при инфекции *H. pylori* повышается экспрессия IL-1 β , что со-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГАСТРИТОМ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РАКУ ЖЕЛУДКА

TABLE 1. THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD IN CHILDREN WITH GASTRITIS WITH A FAMILY PREDISPOSITION TO PEPTIC ULCERS AND GASTRIC CANCER

| Цитокины Cytokines | 1. Семейная предрасположенность к язвенной болезни + Family predisposition to peptic ulcer disease + (n = 64) | | | 2. Семейная предрасположенность к раку желудка + Family predisposition to gastric cancer + (n = 14) | | | 3. Без семейной предрасположенности No family history (n = 101) | | | p | | |
|-----------------------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|-------|-------|-------|
| | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| IL-2 | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,133 | 0,069 | 0,561 |
| IL-4 | 1,6 | 0,8 | 2,0 | 1,5 | 1,1 | 2,3 | 1,1 | 0,4 | 1,9 | 0,761 | 0,076 | 0,148 |
| IL-8 | 14,8 | 0,1 | 74,5 | 20,9 | 5,8 | 68,7 | 13,0 | 0,1 | 89,6 | 0,339 | 0,771 | 0,364 |
| IL-18 | 127,7 | 70,1 | 181,6 | 130,7 | 70,0 | 253,7 | 128,3 | 81,4 | 215,9 | 0,491 | 0,604 | 0,775 |
| IL-1 β | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,030 | 0,005 | 0,843 |
| IFN α | 0,7 | 0,1 | 1,7 | 0,6 | 0,1 | 1,8 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | 0,001 | 0,038 |
| TNF α | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,340 | 0,166 | 0,593 |

Примечание. n – число детей; p – уровень значимости.

Note. n, number of children; p, level of significance.

пряжено с ингибированием кислотности желудочного сока [14]. Не исключено, что снижение IL-1β у детей с семейным отягощением по ЯБ является генетически обусловленной функциональной особенностью, в связи с которой в должной мере не подавляется кислотная продукция при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и это повышает агрессивность желудочного содержимого и риск формирования ЯБ. Различий уровня IL-1β в крови у детей с семейным отягощением по раку

желудка в сравнении с детьми без отягощения, в зависимости от инфицирования установить не удалось. Данный факт мы связываем, в большей степени, с влиянием на результат малочисленности группы детей с отягощением.

У инфицированных детей имелось увеличение IFNα при наличии отягощения по ЯБ (p = 0,046). Тогда как у неинфицированных более высокое его содержание выявлено не только у детей с отягощением по ЯБ (p = 0,002), но и с отягощением

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГАСТРИТОМ ПРИ СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, РАКУ ЖЕЛУДКА И НАЛИЧИИ *H. PYLORI*

TABLE 2. THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD IN CHILDREN WITH GASTRITIS WITH A FAMILY PREDISPOSITION TO PEPTIC ULCERS, GASTRIC CANCER AND THE PRESENCE OF *H. PYLORI*

| <i>H. pylori</i> | Цитокины Cytokines | 1. Семейная предрасположенность к язвенной болезни + Family predisposition to peptic ulcer disease + | | | 2. Семейная предрасположенность к раку желудка + Family predisposition to gastric cancer + | | | 3. Без семейной предрасположенности No family history | | | p | | |
|---|-----------------------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|--|-------------------|-------------------|-------|-------|-------|
| | | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| <i>H. pylori</i> + (нЯБ+ = 29; нРЖ+ = 7; нЯБ-, РЖ- = 55) <i>H. pylori</i> + (нПУ+ = 29; нГС+ = 7; нПУ-, ГС- = 55) | IL-2 | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,287 | 0,203 | 0,728 |
| | IL-4 | 1,5 | 0,4 | 2,0 | 1,3 | 0,8 | 1,8 | 1,0 | 0,5 | 1,8 | 0,981 | 0,360 | 0,605 |
| | IL-8 | 22,6 | 0,7 | 89,9 | 21,6 | 13,4 | 62,9 | 16,4 | 0,1 | 92,0 | 0,969 | 0,531 | 0,647 |
| | IL-18 | 124,6 | 34,6 | 186,4 | 70,0 | 25,9 | 304,4 | 160,3 | 102,9 | 235,1 | 0,712 | 0,171 | 0,300 |
| | IL-1β | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 1,0 | 0,048 | 0,587 |
| | IFNα | 1,4 | 0,1 | 1,5 | 0,5 | 0,1 | 0,7 | 0,1 | 0,1 | 1,3 | 0,702 | 0,046 | 0,406 |
| | TNFα | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,784 | 0,050 | 1,0 |
| <i>H. pylori</i> - (нЯБ+ = 29; нРЖ+ = 7; нЯБ-, РЖ- = 41) <i>H. pylori</i> - (нПУ+ = 29; нРЖ+ = 7; нПУ-, ГС- = 41) | IL-2 | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,505 | 0,167 | 0,932 |
| | IL-4 | 1,6 | 0,8 | 2,0 | 1,7 | 1,3 | 2,8 | 1,1 | 0,4 | 1,9 | 0,398 | 0,139 | 0,074 |
| | IL-8 | 7,8 | 0,1 | 57,5 | 19,7 | 2,9 | 74,7 | 7,6 | 0,1 | 84,5 | 0,387 | 0,771 | 0,380 |
| | IL-18 | 108,0 | 70,1 | 154,8 | 176,2 | 124,3 | 253,7 | 117,7 | 24,1 | 155,3 | 0,035 | 0,924 | 0,130 |
| | IL-1β | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 4,6 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,345 | 0,043 | 0,795 |
| | IFNα | 0,1 | 0,1 | 1,5 | 1,5 | 0,1 | 1,9 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,410 | 0,002 | 0,042 |
| | TNFα | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | 0,289 | 0,929 |

Примечание. n – число детей; ЯБ – язвенная болезнь; РЖ – рак желудка; p – уровень значимости.

Note. n, number of children; PU, peptic ulcer; GC, gastric cancer; p, level of significance.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ АНТРАЛЬНОГО ГАСТРИТА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И РАКУ ЖЕЛУДКА

TABLE 3. THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD IN CHILDREN WITH VARYING ACTIVITY OF ANTRAL GASTRITIS WITH A FAMILY PREDISPOSITION TO PEPTIC ULCERS AND GASTRIC CANCER

| Активность гастрита Gastritis activity | Цитокины Cytokines | 1. Семейная предрасположенность к язвенной болезни + Family predisposition to peptic ulcer disease + | | | 2. Семейная предрасположенность к раку желудка + Family predisposition to gastric cancer + | | | 3. Без семейной предрасположенности No family history | | | p | | |
|--|-----------------------|---|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|--|-------------------|-------------------|-------|-------|-------|
| | | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} | Q _{0,75} | 1-2 | 1-3 | 2-3 |
| 1 степень (пЯБ+ = 34; пРЖ+ = 6; пЯБ-, РЖ- = 47) 1 st degree (nPU+ = 34; nGC+ = 6; nPU-, GC- = 47) | IL-2 | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,596 | 0,312 | 0,741 |
| | IL-4 | 1,1 | 0,4 | 1,6 | 0,6 | 0,1 | 0,9 | 1,0 | 0,3 | 1,8 | 0,381 | 0,934 | 0,433 |
| | IL-8 | 8,8 | 0,1 | 40,0 | 12,4 | 3,2 | 54,2 | 7,8 | 0,1 | 76,7 | 0,897 | 0,526 | 0,826 |
| | IL-18 | 111,0 | 102,4 | 209,0 | 123,2 | 96,5 | 297,4 | 129,6 | 65,9 | 293,2 | 0,817 | 0,566 | 0,762 |
| | IL-1β | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,966 | 0,049 | 0,648 |
| | IFNα | 0,1 | 0,1 | 1,7 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,315 | 0,001 | 0,831 |
| | TNFα | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 2-3 степень (пЯБ+ = 30; пРЖ+ = 8; пЯБ-, РЖ- = 54) 2-3 degree (nPU+ = 30; nGC+ = 8; nPU-, GC- = 54) | IL-2 | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,1 | 0,1 | 1,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,641 | 0,129 | 0,941 |
| | IL-4 | 1,9 | 0,9 | 2,3 | 1,4 | 1,1 | 2,0 | 1,1 | 0,5 | 1,7 | 0,921 | 0,018 | 0,363 |
| | IL-8 | 24,3 | 0,8 | 86,4 | 19,7 | 7,6 | 47,5 | 7,2 | 0,1 | 89,8 | 0,727 | 0,380 | 0,786 |
| | IL-18 | 113,7 | 33,2 | 162,6 | 96,4 | 74,9 | 141,4 | 126,1 | 50,2 | 227,3 | 0,947 | 0,326 | 0,471 |
| | IL-1β | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 3,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,524 | 0,082 | 0,857 |
| | IFNα | 0,6 | 0,1 | 1,5 | 0,1 | 0,1 | 1,6 | 0,1 | 0,1 | 1,1 | 0,344 | 0,016 | 0,712 |
| | TNFα | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,771 | 0,040 | 1,0 |

Примечание. n – число детей; ЯБ – язвенная болезнь; РЖ – рак желудка; p – уровень значимости.

Note. n, number of children; PU, peptic ulcer; GC, gastric cancer; p, level of significance.

по раку желудка ($p = 0,042$). Важно, что в условия бактериальной инвазии *H. pylori* у детей с язвенной болезнью в анамнезе в сравнении с детьми без отягощения, был повышен уровень TNFα ($p = 0,05$). Учитывая наиболее важную роль рассматриваемого цитокина в развитии воспалительной реакции, можно говорить о резкой ее активации у данной категории лиц, которая, очевидно, влечет за собой и большую активность, о чем свидетельствуют научные исследования [13]. Вполне вероятно, что это может указывать на

своеобразие и даже дефект каких-либо других звеньев иммунного ответа.

Кроме того, среди неинфицированных установлено отличие между детьми с отягощением по ЯБ и по раку желудка. У последних отмечено существенное повышение IL-18 ($p = 0,035$), который, как известно, индуцирует продукцию IFNγ и рассматривается одним из ведущих регуляторов противоинфекционной и противоопухолевой защиты организма. Усиление иммуномодулирующих регуляторов на системном уровне, можно

предположить, что обусловлено снижением иммунных реакций на местном уровне – в слизистой оболочке желудка, которое имеет генетическую основу.

Цитокины в большей степени ассоциируют с воспалительным процессом, специфика течения которого, по мнению исследователей, и является фактором неблагоприятия у лиц с семейной предрасположенностью. В этой связи мы проанализировали связь показателей изучаемых цитокинов с активностью гастрита (табл. 3). Обращает на себя внимание снижение IL-1 β у детей при отягощении по ЯБ независимо от активности воспалительного процесса в сравнении с детьми без отягощения ($p = 0,049$ – при 1-й степени активности гастрита и $p = 0,082$ при 2-3-й степени). Аналогичная закономерность касалась и увеличения у них IFN α ($p = 0,001$ – при 1-й степени активности гастрита и $p = 0,016$ при 2-3-й степени).

Помимо данных показателей у школьников с семейным отягощением по ЯБ наблюдалось увеличение содержания TNF α ($p = 0,04$) при высокой активности гастрита (2-3-й ст.), о котором

мы предполагали, когда отмечали его увеличение у этой группы школьников при наличии *H. pylori*. Кроме того, у детей с язвенной отягощенностью в случае высокой активности гастрита отмечено увеличение IL-4 ($p = 0,018$), который стимулирует синтез некоторых цитокинов, таких как TNF, подавление активности макрофагов. Известно, что у лиц с ЯБ страдают пролиферативные процессы, лежащие в основе образования язвенного дефекта в слизистой и, очевидно, это присутствует и у лиц с семейной предрасположенностью. Увеличение IL-4 на системном уровне, скорее всего, направлено на активацию пролиферативных процессов в слизистой с участием всего организма, активатором которой он является [11].

Заключение

Таким образом, у детей при наличии семейного отягощения, как по язвенной болезни, так и по раку желудка имеются особенности ассоциации конкретных цитокинов с гастритом, а также его активностью и инфицированием *H. pylori*.

Список литературы / References

1. Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Распространенность CAGA штамма *H. pylori* и характеристика ассоциированного с ним гастрита у школьников с синдромом диспепсии в республике Тыва // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014. Т. 109, № 9. С. 52-55. [Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Prevalence of *H. pylori* CAGA strain and characteristics of associated gastritis in schoolchildren with dyspepsia syndrome in Tyva Republic. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2014, Vol. 109, no. 9, pp. 52-55. (In Russ.)]
2. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019. Т. 171, № 11. С. 4-15. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Zaprudnov A.M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2019, Vol. 171, no. 11, pp. 4-15. (In Russ.)]
3. Bagheri N., Azadegan-Dehkordi F., Shirzad H., Rafeian-Kopaei M., Rahimian G., Razavi A. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of *Helicobacter pylori*-infection. *Microb. Pathog.*, 2015, no. 81, pp. 33-38.
4. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*, 1997, Vol. 2, no. 1, pp. 17-24.
5. Felice C., Dal Buono A., Gabbiadini R., Rattazzi M., Armuzzi A. Cytokines in spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 3957. doi: 10.3390/ijms24043957.
6. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytokines of Asthma. *Immunity*, 2019, Vol. 50, no. 4, pp. 975-991.
7. Lim N.R., Chung W.C. *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis. *Korean J. Gastroenterol.*, 2023, Vol. 82, no. 4, pp. 171-179.
8. Liu X., Diedrichs-Möhring M., Wildner G. The role of IFN- α in experimental and clinical uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2019, Vol. 27, no. 1, pp. 23-33.
9. Liu Y., Lv J., Liu J., Liang X., Jin X., Xie J., Zhang L., Chen D., Fiskesund R., Tang K., Ma J., Zhang H., Dong W., Mo S., Zhang T., Cheng F., Zhou Y., Jia Q., Zhu B., Kong Y., Guo J., Zhang H., Hu Z.W., Cao X., Qin F.X., Huang B. STAT3/p53 pathway activation disrupts IFN- β -induced dormancy in tumor-repopulating cells. *J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 128, no. 3, pp. 1057-1073.
10. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, Vol. 396, no. 10251, pp. 635-648.

11. Song X., Traub B., Shi J., Kornmann M. Possible roles of Interleukin-4 and -13 and their receptors in gastric and colon cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 2, 727. doi: 10.3390/ijms22020727
12. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, Vol. 64, no. 9, pp. 1353-1367.
13. Sukanuma M., Watanabe T., Sueoka E., Lim I.K., Fujiki H. Role of TNF- α -inducing protein secreted by helicobacter pylori as a tumor promoter in gastric cancer and emerging preventive strategies. *Toxins (Basel)*, 2021, Vol. 13, no. 3, 181. doi: 10.3390/toxins13030181.
14. Yuan X.Y., Zhang Y., Zhao X., Chen A., Liu P. IL-1 β , an important cytokine affecting Helicobacter pylori-mediated gastric carcinogenesis. *Microb. Pathog.*, 2023, no. 174, 105933. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105933.

Авторы:

Поливанова Т.В. — д.м.н., главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Вшивков В.А. — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Polivanova T.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Clinical Department of Pathology of the Digestive System in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems for the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Vshivkov V.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Clinical Department of Pathology of the Digestive System in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems for the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 28.03.2024
Отправлена на доработку 30.03.2024
Принята к печати 03.04.2024

Received 28.03.2024
Revision received 30.03.2024
Accepted 03.04.2024