

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека**

Федеральное бюджетное учреждение науки
Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н.Блохиной
(ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора)

**Роль интерлейкина-1 и генетического полиморфизма *ИЛ-1 β*
при хеликобактериозе**

Аналитический обзор

Нижний Новгород

2024

Роль интерлейкина-1 и генетического полиморфизма *ИЛ-1 β* при хеликобактериозе: Аналитический обзор. – Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 2024. – 48 с.

Аналитический обзор предназначен для инфекционистов, гастроэнтерологов, микробиологов, студентов медицинских вузов, других заинтересованных специалистов.

Авторы – сотрудники клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора: Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Шмакова Т.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Денисенко Т.Л., Левина С.Н.

Рецензенты:

– д.м.н., профессор ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора В.Ю. Талаев;

– д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России Д.М. Собчак

Одобен решением Ученого совета ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 2 от 29.02.2024)

Аннотация

В данной работе по литературным источникам в России и за рубежом проанализированы исследования, посвященные исследованию роли ИЛ-1 при хеликобактериозе, взаимосвязи полиморфизмов гена *ИЛ-1β* и риска развития разных форм *H.pylori*-ассоциированных заболеваний.

Полиморфизм гена *ИЛ-1β* наряду с влиянием внешней среды и генотипом *H. pylori* определяет характер воспаления слизистой оболочки желудка и клинические формы патологии. Однако риски развития заболеваний значительно варьируют в разных странах и этнических группах, что требует проведения отдельных исследований.

Ключевые слова: *H.pylori*-инфекция, кислотозависимые заболевания, интерлейкин 1β, генетический полиморфизм

Содержание

	Стр.
Введение	6
1. Распространенность хеликобактериоза и динамика заболеваемости в мире и Российской Федерации	9
2. Роль интерлейкинов в патогенезе <i>H. pylori</i> -ассоциированных болезней	11
3. Значение генетических полиморфизмов гена <i>ИЛ1β</i> при <i>H. pylori</i> -ассоциированных заболеваниях	16
4. Исследования роли полиморфизмов <i>ИЛ-1β</i> при проведении эрадикационной терапии	27
Заключение.....	30
Список литературы.....	31

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа

H.pylori – пилорический хеликобактер

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*

Введение

Helicobacter pylori является ведущим этиологическим фактором развития патологии желудка. Инфекция *H. pylori* рассматривается в качестве этиологического фактора у 90 % больных с атрофическим гастритом, у 70–80 % пациентов с язвенной болезнью желудка, у 90–100 % – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 50 % – с функциональной диспепсией, у 80% больных с аденокарциномой, у 40–75 % – с мальтмой желудка [1–5]. Согласно положению Маастрихт VI (2022 г.), *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений [6]. Это утверждение согласуется с Киотским консенсусом 2015 г., который определил гастрит, вызванный *H. pylori*, как инфекционное заболевание, независимо от клинических симптомов и осложнений [7]. В ответ на длительное перманентное повреждение желудочного эпителия усиливается и становится постоянной пролиферация эпителиальных клеток в антральном отделе и в теле желудка, которая преобладает над процессами созревания (дифференциации) клеток. Пролиферация усиливается за счёт ослабления функции кейлонов и повреждения бактериями межклеточных контактов. Темпы пролиферации эпителиоцитов коррелируют с выраженностью воспаления. Возможны два варианта прогрессирования – распространение воспаления в проксимальном направлении с формированием гастрита тела желудка и пангастрита (угроза формирования язвы желудка и дистального рака желудка – раковый фенотип) или вовлечения в процесс двенадцатиперстной кишки и формирования пилородуоденита и дуоденальной язвы – язвенный фенотип. Через несколько лет (иногда – десятилетий) хронического воспаления появляется атрофия СОЖ. Тяжелая атрофия сопровождается кишечной метаплазией. Именно этот эпителий при определенных условиях может стать основой дисплазии и малигнизации. Хеликобактериоз относится к так называемым медленным инфекциям и только у 20 % инфицированных людей развивается язвенная болезнь или рак желудка [8]. *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка,

рак желудочно-пищеводного перехода, который квалифицирован как отдельная единица в классификации IARC. Актуально выявление *H. pylori* у больных MALT-лимфомой, в том числе на поздних стадиях, поскольку эрадикация *H. pylori* является первой линией терапии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности [9]. Прогрессивное снижение заболеваемости язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori* и полное прекращение ее рецидивирования после эрадикации патогена вселяет надежду на снижение заболеваемости раком желудка в перспективе. Заболеваемость раком желудка в России уменьшилась с 26,8 в 2011 г. до 21,6 на 100 тыс. населения в 2021г., а риск его развития снизился с 1,94 до 1,45 за тот же период [10]. Несомненно, вклад в этот процесс внесло повсеместное внедрение эрадикации *H. pylori*.

H. pylori является одним из широко распространенных микроорганизмов, обладающих значительным потенциалом в инициации и развитии патологических процессов у человека. Та или иная форма заболевания формируется в результате комплексного взаимодействия между факторами, продуцируемыми микроорганизмом, и структурами макроорганизма. По определению Л.И. Аруина, «микро- и макроорганизм создают тонко настроенную систему равновесия, в результате нарушения которого и формируется конкретная болезнь с определенными клиническими признаками и прогнозом» [11]. В развитии воспаления при инфицировании *H. pylori* особое значение имеет каскад реакций, вызванных продукцией цитокинов. У больных язвенной болезнью имеет место провоспалительная цитокинемия. В самом начале при адгезии *H. pylori* на эпителиоциты происходит синтез ИЛ-8, представляющего собой мощный цитокин, который активирует нейтрофилы. Между уровнем секреции ИЛ-8 и степенью инфильтрации СОЖ нейтрофилами имеется прямая зависимость. *H. pylori* индуцирует также выработку макрофагами ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [12].

С развитием молекулярной генетики стало очевидным, что предрасположенность к мультифакторным заболеваниям, эффективность и безопасность их лечения в значительной степени определяются специфичным

набором полиморфных вариантов генов [13]. К последним относятся гены, продукты экспрессии которых могут потенциально участвовать в физиологических и патологических процессах, посредством которых реализуются эффекты воспаления. За последние 15 лет было установлено более 60 тысяч ассоциаций между тремя миллионами однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) и 829 заболеваниями [14]. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, большую проблему представляет вопрос патогенетической интерпретации полученных результатов.

Исходя из современных данных патогенеза хронической *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии, одними из таких генов являются гены про- и противовоспалительных цитокинов.

Уровень продукции цитокинов, а, следовательно, и исход патологического процесса детерминирован полиморфизмом генов интрелейкинов. Основным цитокином, влияющем кроме иммунных процессов на активность секреции соляной кислоты в желудке, является ИЛ-1 β . Предполагается, что особенности полиморфных локусов гена *ИЛ-1 β* пациентов могут определять, как предрасположенность, так и клинические особенности хронической *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

Полиморфные варианты гена *ИЛ-1 β* являются высокопродуцирующими, в результате чего происходит существенное угнетение выработки кислоты париетальными клетками с последующим развитием атрофии, расширением колонизации *H. pylori* и дальнейшим прогрессированием воспалительных изменений в теле желудка. В то же время существуют исследования, показывающие, что полиморфизм гена *ИЛ-1 β* , в дополнение к бактериальному фактору, играет ключевую роль в развитии язвенной болезни, а также влияет на результаты антихеликобактерной терапии [13].

Данные о связи полиморфизмов *ИЛ-1 β* и фенотипическими проявлениями хеликобактериоза противоречивы, что требует дополнительных исследований.

Цель работы. Провести анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных исследованиям ИЛ-1, полиморфизмов гена *ИЛ-1 β* и поиску их значения при разных формах и стадиях *H. pylori*-инфекции.

Материалы и методы. Выполнен анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных исследованию роли ИЛ-1 β и полиморфизмов его гена при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях. Поиск литературы проводили в открытых отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane, Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей.

1. Распространенность хеликобактериоза и динамика заболеваемости в мире и Российской Федерации

Хеликобактериоз является самой распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека – уровень инфицированности данным микроорганизмом превышает 50% человеческой популяции [2, 3, 6 7]. Хеликобактериоз имеет неравномерное распространение в разных регионах мира. В Европе инфицированность населения увеличивается с севера на юг. Так, в Нидерландах инфицировано 31,7 % жителей страны, а Италии, Польше и Португалии – до 80 % населения. В азиатских странах *H. pylori* обнаружен у 63,4 % обследованных в Китае и до 72,1 % – в Тайване. В США *H. pylori* имеется менее чем у 40 % населения, в странах Южной Америки – значительно больше (Чили – 68,6 %, Боливия – 80 %) [8, 15]. Общенациональных данных о встречаемости *H. pylori*-инфекции в России нет. По региональным исследованиям *H. pylori* выявлен у 65–86 % лиц, страдающих болезнями желудка и двенадцатиперстной кишки [16, 17].

В течение последних лет во всем мире и в России отмечено существенное снижение как общей, так и первичной заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [15, 18]. Так по данным Росстата 2021 года заболеваемость язвенной болезнью россиян снизилась

1047,0 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 848,3 в 2020 г. [19]. Это связано с повсеместным использованием препаратов для эрадикации *H.pylori*.

По данным других авторов в некоторых регионах России нет снижения инфицированности *H. pylori* взрослого населения, в то же время в течение 20 лет произошло уменьшение доли инфицированных подростков [20, 21].

В последнее десятилетие отмечена тенденция к снижению заболеваемости некардиальным раком желудка во всем мире [22]. В Японии в последнее десятилетие на государственном уровне принята тактика тотальной эрадикации *H. pylori*. В результате отмечено снижение летальности от рака желудка [23]. Тайваньское исследование массовой эрадикации с последующим динамическим наблюдением также выявило, что в период с 2004-го по 2008 год произошло снижение числа заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* на 78%, а заболеваемость раком на 25 % [24].

В России прирост заболеваемости раком желудка сократился на 17,4 % [10]. Следовательно, устранение *H. pylori* приводит к прекращению прогрессирования, а иногда и к излечению гастрита и, как следствие, – снижению риска развития аденокарциномы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [5, 9]. Так, по данным Д.С. Бордина с соавторами, в Москве к 2016 г. по сравнению с 1994 г. заболеваемость язвенной болезнью снизилась на 77 %, а её распространенность на 64 % [25]. В Нижегородской области начиная с 2007 года также наблюдается динамичное снижение показателей заболеваемости язвенной болезнью взрослого населения к 2015 г. на 25,6%. В то же время отмечено увеличение заболеваемости гастритом, дуоденитом (в 1,2 раза), в том числе, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией [26].

Поиск причин развития разных форм хеликобактериоза и факторов, влияющих на эффективность эрадикации патогена, остаются актуальными задачами научно-практических исследований [27].

При инфицировании хеликобактер заселяет в первую очередь слизистую оболочку антрального отдела желудка, которая является наименее кислой, т.к.

содержит сравнительно небольшое число париетальных клеток, продуцирующих соляную кислоту. Такая среда наиболее благоприятна для жизнедеятельности микроорганизма. В этом отделе желудка находится основное количество G-клеток, синтезирующих гастрин-17, который является естественным стимулятором выработки соляной кислоты париетальными клетками. В результате инфицирования хеликобактером эти клетки активируются, кислотность желудочного сока повышается. Следствием этого процесса является закисление проксимального отдела двенадцатиперстной кишки, в норме имеющего слабо щелочную реакцию. В этих условиях происходит колонизация слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки эпителием желудка с заселением его *H. pylori*. Такое развитие событий приводит к повреждению в первую очередь метаплазированного эпителия с возникновением эрозий и язвы двенадцатиперстной кишки. В то же время в ответ на инфицирование *H. pylori* в слизистой оболочке развивается воспалительная реакция, проявляющаяся выработкой ряда медиаторов воспаления, в первую очередь, цитокинов (интерлейкинов, ФНО- α , интерферона и т.д.), запускающих каскад реакций в организме. Исследованию свойств цитокинов и значению их в патогенезе заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта посвящено большое количество работ.

2. Роль интерлейкинов в патогенезе *H. pylori*-ассоциированных болезней

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, обладающие биологической активностью, и вырабатываются широким спектром клеток, включая иммунные клетки, такие как макрофаги, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и тучные клетки, а также эндотелиальные клетки, фибробласты и различные стромальные клетки. Каждый отдельный цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток. К настоящему времени изучено более 300 цитокинов. Они подразделяются на ряд семейств в зависимости от клеточного происхождения, функции или мишени действия.

В реализации иммунного ответа ведущая роль принадлежит интерлейкинам. Продуцируются интерлейкины в основном лимфоцитами и моноцитами и обладают регуляторным действием на клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции организма. Кроме того, многие интерлейкины принимают участие в регуляции дифференцировки и пролиферации клеток. Некоторые цитокины играют двойную роль (например, ИЛ-10, ИЛ-22, трансформирующий фактор роста) [28–30]. Противовоспалительные и провоспалительные цитокины участвуют в различных клеточных событиях, таких как индукция экспрессии других цитокинов, пролиферация и дифференцировка клеток, адгезия, ангиогенез, некроз и апоптоз, причем на все эти процессы влияет наличие инфекции *H. pylori* [31, 32].

ИЛ-1 был впервые описан в 1972 г. как фактор, вырабатываемый мононуклеарными фагоцитами и усиливающий Т-клеточный ответ на антигены или поликлональные активаторы, т.е. костимулятор Т-клеточной активации. ИЛ-1 – основной представитель семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист ИЛ1 (ИЛ1Ra), ИЛ-18, ИЛ-33, четыре изоформы ИЛ-36 (ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ36Ra), ИЛ-37 и ИЛ-38 [33]. Особое значение имеет ИЛ-1 β , продуцируемый несколькими типами клеток. Он индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ-6, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, усиливает гранулопоэз. Наряду с собственно «провоспалительными» эффектами ИЛ-1 β участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа, опосредованного Th1- и Th17-клетками. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ-1 β . Он также обладает и системными эффектами - стимулируя синтез простагландина E в гипоталамусе, индуцирует лихорадку

[13, 28, 34]. В настоящее время важная роль в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта отводится нарушению цитокинового звена иммунитета. Накоплен большой фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых цитокинов при заболеваниях гастродуоденальной локализации.

Изучались особенности цитокинового статуса при разных *H. pylori* - ассоциированных заболеваниях. Установлено, что *H. pylori* стимулирует синтез макрофагами провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [13, 35, 36]. ИЛ-1 β – это протеин с молекулярной массой, равной 17,5 кДа. Основные клетки продуценты: моноциты, эпителий кожи и слизистых оболочек, в меньшей степени – В-лимфоциты, нейтрофилы, различные клетки мезенхимального происхождения (гладкие миоциты, синовиоциты, фибробласты и др.). ИЛ-1 β – классический провоспалительный цитокин. Локальные эффекты – активация Т-лимфоцитов и макрофагов, усиление синтеза острофазных белков, других цитокинов [13].

Отмечено, что у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , интерферона- γ в сыворотке крови). Сравнительная оценка провоспалительной цитокинемии у пациентов язвенной болезнью без персистенции *H. pylori* и у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, выявила достоверно более высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов, инфицированных *H. pylori*. При этом максимальная концентрация провоспалительных цитокинов в крови отмечена у пациентов язвенной болезнью, ассоциированной с CagA штаммом *H. pylori*. [37].

По данным литературы, роль ИЛ-1 β в развитии воспалительных заболеваний пищеварительного тракта неоднозначна. С одной стороны, он способствует повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с другой стороны – снижает влияние других неблагоприятных факторов и принимает участие в репаративных процессах

слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что является важной функцией, так как от качества восстановления слизистой оболочки зависит вероятность рецидива болезни и риск канцерогенеза. Вместе с другими провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β принимает участие в очистке дна язвы от некротических масс, способствует образованию рубца, а с простагландинами способен стимулировать рост грануляционной ткани и ангиогенез [37, 38]. ИЛ-1 β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции (рисунок 1). Его действие реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно, через стимуляцию синтеза простагландина E₂, который является сильным ингибитором соляной кислоты [13, 39, 40]. К.Е. McColl и соавт. было показано, что если в желудке развивается выраженное воспаление, то способность париетальных клеток отвечать на гипергастринемию продукцией соляной кислоты сильно уменьшается. Данные изменения могут быть следствием функционального ингибирования париетальных клеток *H. pylori* и/или провоспалительными цитокинами, в большей степени - ИЛ-1 β . [41]. Полагают, что прямое ингибирующее действие ИЛ-1 β осуществляется через рецепторы к нему на париетальных клетках [42]. Особую роль в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной патологии играет ИЛ-1 β из-за его способности угнетать выработку соляной кислоты в желудке, что способствует распространению колонизации бактерией слизистой оболочки. Было установлено, что белок CagA *H. pylori* стимулирует синтез и секрецию ИЛ-1 и ИЛ-8 через активацию транскрипционного фактора NF- κ B [34].

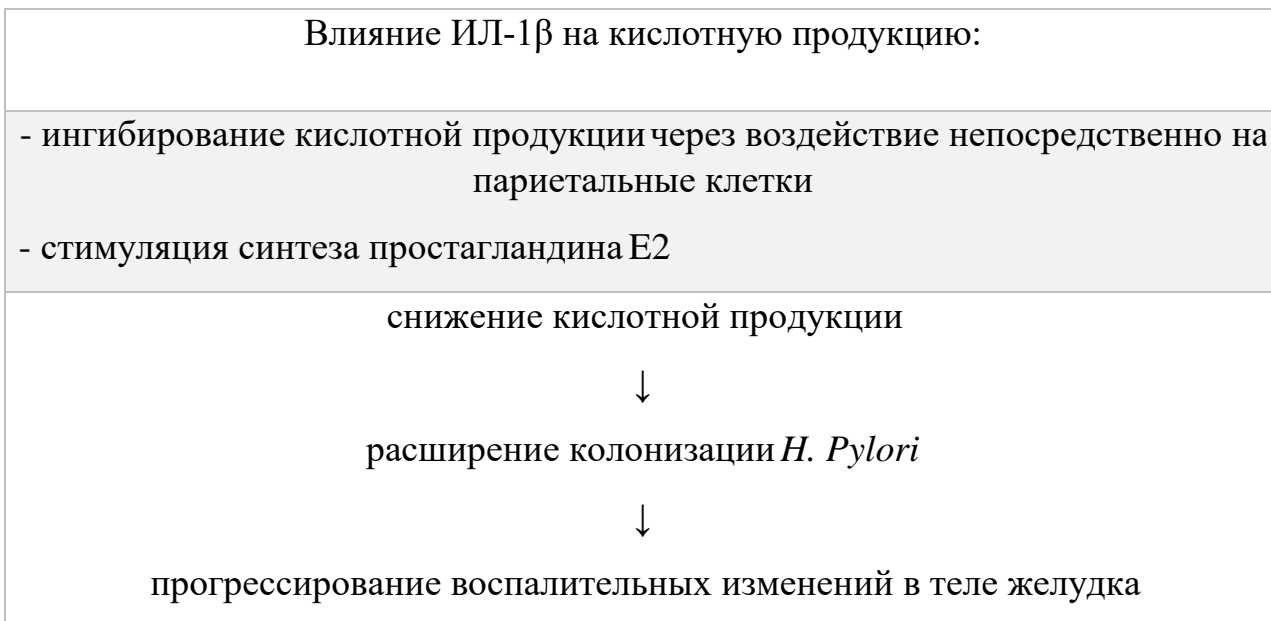


Рисунок 1. Схема патогенетической связи ИЛ-1 β и прогрессирования инфекции *H. pylori*

Таким образом возникает порочный круг, когда *H. pylori* вызывает гиперпродукцию ИЛ-1 β , это приводит к угнетению выработки соляной кислоты в желудке, что способствует еще большей колонизации патогеном с дальнейшим прогрессированием воспалительных изменений. Однако длительная гиперсекреция цитокина может привести к истощению резервных возможностей клеток-продуцентов, формируется очаг хронического воспаления с развитием атрофии слизистой и, в последующем, кишечной метаплазии, далее – дисплазии, являющейся предраковым состоянием [13, 43].

3. Значение генетических полиморфизмов гена *ИЛ1β* при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях

Генетическим полиморфизмом называются нуклеотидные вариации в определенном участке геномной последовательности. 90 % всех вариаций генома составляют однонуклеотидные делеции (SNP). При SNP две последовательности ДНК разных людей, например, ААГС С ТА и ААГСТ Т А отличаются на один нуклеотид. В таком случае говорят о существовании двух аллелей С и Т. Генетический полиморфизм представляет собой совокупность и других нуклеотидных вариаций (делеции, дубликации, инверсии) в определенном участке генома.

Ген *ИЛ-1β* кодирует цитокин ИЛ-1β семейства интерлейкина-1, участвующий в регуляции иммунных реакций, воспалительных процессов. Ген, кодирующий ИЛ-1β, локализован на хромосоме 2q13-21, содержит 22 экзона, 20 из них альтернативные (т.е. имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых 8 альтернативных. Исследования генетического полиморфизма *ИЛ-1β* проведены во многих странах разных континентов в группах здоровых людей и больных с инфекционными, аллергическими, онкологическими и кислотозависимыми заболеваниями. Результаты, полученные разными авторами, не всегда однозначны. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы *ИЛ-1β* в позициях -511, -31 +3954 и +3953, которые представляют замены единственного нуклеотида. В позициях -511 +3954 и +3953 цитозин заменяется на тимин, а в позиции -31 тимин заменяется на цитозин [44] (рисунок 2).

Уровень продукции цитокинов, а, следовательно, и исход патологического процесса детерминирован полиморфизмом их генов. Полиморфные варианты гена *ИЛ-1β* -31, -511 и +3953 являются высокопродуцирующими.

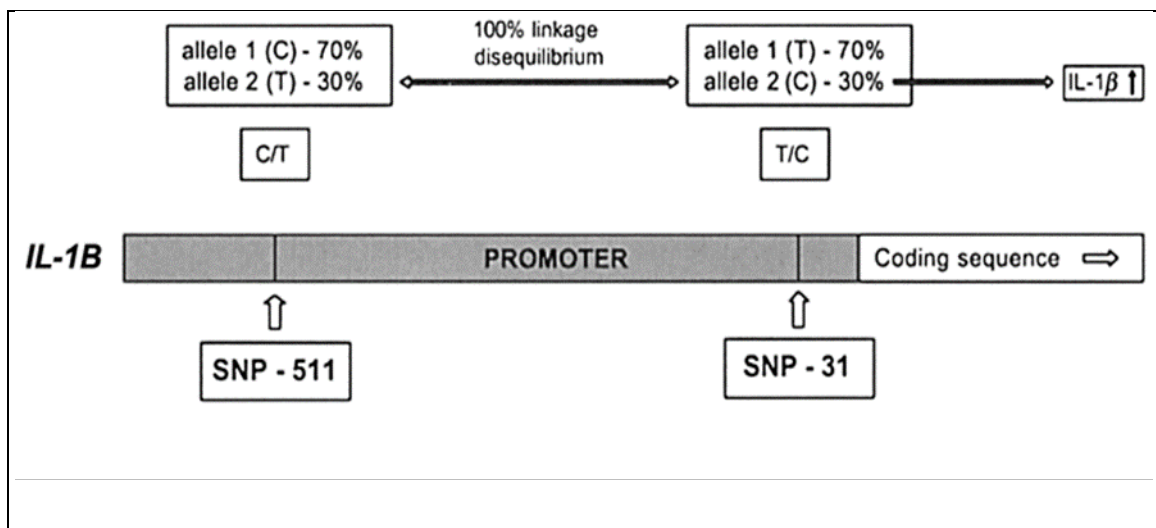


Рисунок 2 Схематическое изображение полиморфизмов в генах *ИЛ-1β*. Показаны аллельные частоты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в промоторной области гена *ИЛ-1β* в положениях -511 и -31 . *SNP -511T*, ассоциированный с более высокой секрецией интерлейкина *ИЛ-1β*, находился в полном неравновесном состоянии с $-31C$. (По Rad R. et al, 2003) [44].

По литературным данным у лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю Т в позиции -511 , синтезируется, соответственно, в 4 и 2 раза большее количество ИЛ-1β, чем у лиц, гомозиготных по немутантному варианту этого гена [13].

Многие отечественные и зарубежные ученые исследовали взаимосвязи полиморфизма гена *ИЛ-1β* с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В свете онкологической настороженности особо пристальное внимание уделялось риску развития рака желудка при полиморфизме генов (таблица 1).

Е. М. El-Omar и соавт. в 2000 году опубликовали первые результаты по выявлению связи полиморфизма гена *ИЛ-1β* с гипохлоргидрией и атрофией слизистой желудка у шотландцев. Они показали, что носители полиморфных вариантов гена *ИЛ-1β* по аллелям -511 и -31 , а также их родственники имели повышенный риск развития как предраковых изменений, так и рака желудка [45].

Таблица 1. Исследования полиморфизмов гена *ИЛ-1β* у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в разных странах

Этнос, страна	Число наблюдений	Поли-морфизм	значение	Авторы
Европейцы, Польша	144 <i>H. pylori</i> +хронический гастрит, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия, рак желудка	+3954С/Т	аллель Т - чаще при атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и начале канцерогенеза	Hnatyszyn A., et al., 2013
Азиаты, Китай	<i>H. pylori</i> + 256 атрофический гастрит, 236 рак желудка, 552 контроль	-31 Т/С	Нет связи с атрофией, раком желудка	He C. et al., 2013
Европейцы, Германия	<i>H. pylori</i> + 210 атрофический гастрит	-511 С/Т 31 Т/С	Аллели -511Т и -31С – это повышенный риск атрофии и тяжелого воспаления	Prinz Ch., Neu B., 2003
Азиаты, японцы	186 рак желудка, 18 НЯК 136 контроль	-511С/Т	Аллель Т снижает риск развития карциномы желудка	Ito H., et al 2007
Арабы Мароко	58 <i>H. pylori</i> + гастрит	-31 Т/С	Нет связи с активностью воспаления	El Filaly H., 2023
Азиаты, корейцы	190 рак желудка 117 язва ДПК 172 контроль	-31 Т/С	Нет связи с раком желудка и язвой двенадцатиперстной кишки	Lee SG et al, 2003
смешанное население Мексика	100 хронический гастрит (77% <i>H. pylori</i> +) 28 язва желудка (85,7% <i>H. pylori</i> +)	-31Т/С -511 С/Т	Аллели -511С и -31Т связаны с хроническим гастритом, но не с язвой	Martínez-Carrillo DN et al, 2010
Европейцы, Германия	207 <i>H. pylori</i> + хронический гастрит	-511Т -31С	Аллели -511Т и -31С связаны с тяжелым воспалением, кишечной метаплазией, атрофией	Rad R. et al, 2004
смешанное население Бразилия	303 <i>H. pylori</i> + хронический гастрит	-31 Т/С	частота генотипа ТТ выше при тяжелом хроническом воспалении в антральном отделе. Нет связи с предраковыми состояниями	Rech T.F., et al, 2020
смешанное население Иордании	257 <i>H. pylori</i> + хронический гастрит, 157 <i>H. pylori</i> -	-31Т/С +3954 С/Т	-31Т/Т выше при <i>H. pylori</i> + +3954 нет связи с инфекцией	Shakhatreh M.A.K. et al, 2020
Азиаты, Китай	190 пациентов с раком желудка (80% <i>H. pylori</i> +) и 186 (56% <i>H. pylori</i> +) пациентов без рака	+3954 С/Т -31 Т/С	-31 не связан с риском рака желудка	Song X. et al.,2021
Арабы, Иран	290 пациентов: 136 <i>H. pylori</i> + 91 - хронический гастрит 30 - рак желудка 15 – нормальная СОЖ	-31 Т/С -511 С/Т	однонуклеотидные полиморфизмы не являются факторами риска развития гастрита и рака желудка	Nezamzadeh F., et al., 2021

В последующих исследованиях они подтвердили свои данные на популяциях европеоидов-жителей США [46]. При изучении населения в Польше, Португалии и Японии ученые также показали выраженную ассоциацию между полиморфизмами *ИЛ1β* и высоким риском развития рака желудка [47, 48, 49]. Другими исследователями показано, что провоспалительные генотипы *ИЛ-1β* увеличивают риск кишечного и диффузного типа некардиального рака желудка [34]. Значимая связь между риском аденокарциномы желудка и носительством высокопродуцирующего аллеля *ИЛ-1β* -31С была показана в работах ученых из Таиланда и Мексики [50, 51].

В то же время у некоторых азиатских популяций (корейская, вьетнамская, китайская, иранская) не было выявлено достоверных взаимосвязей между полиморфизмами гена *ИЛ-1β* и раком желудка [34, 52, 53, 54, 55]. В работе японских исследователей установлена протективная роль аллеля Т -511 в отношении рака желудка [56]. Похожие данные получили казахстанские ученые, которые не обнаружили ассоциации заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, язва, рак) с полиморфизмом гена -511 *ИЛ-1β* [57]. Различия результатов исследователей разных стран говорят об этнических особенностях ассоциации полиморфизма *ИЛ-1β* и канцерогенеза.

В работе, проведенной в Бразилии, при анализе 303 пациентов с положительным тестом на инфекцию *H. pylori* установлено, что в модели с доминантным аллелем -31С (С/С+С/Т против Т/Т) частота Т/Т генотипа была значительно выше среди пациентов с умеренным/тяжелым хроническим воспалением антрального отдела, чем частота генотипов С/С+С/Т. Ассоциации между разными генотипами полиморфизма *ИЛ1β* -31С/Т и развитием предраковых поражений не обнаружили [58].

Противоречивы результаты, приведенные в обзоре Kim J. с соавторами: выявлены различия в предрасположенности к раку желудка между европеоидной и азиатской популяциями. В азиатских популяциях гаплотип *ИЛ-1β* -1464G/-511С/-31Т указывает на риск развития рака желудка, тогда как

противоположный гаплотип, *ИЛ-1β* -1464С/-511Т/-31С, связан с риском у европеоидов. Такие результаты ученые объясняют различными канцерогенными механизмами, лежащими в основе разных подтипов рака желудка [59].

Многочисленные исследования разных ученых были сгруппированы и проанализированы рядом ученых (таблица 2). Приведенные метаанализы преимущественно посвящены поиску маркеров риска онкологической патологии в разных группах пациентов.

Таблица 2. Основные результаты метаанализов исследований генетического полиморфизма *ИЛ-1β*

Авторы	Число статей	Число случаев и контролей	Исследуемый полиморфизм	Значение полиморфизма
Ma J, et al, 2017	21 исследование	3159 пациентов <i>H. pylori</i> + 2816 контроль	-31 Т/С - 511 С/Т	Аллель С -31 связан с <i>H. pylori</i> + у европейцев. Генотип Т/Т -31 повышает риск инфекции <i>H. pylori</i> + у азиатов -511Т увеличивает риск рака желудка у <i>H. pylori</i> + лиц
Jafrin S. et al., 2021	4 исследования	18645 пациентов с раком разных органов и систем 22882 контроль	восемь интерлейкинов, в т.ч. <i>ИЛ-1</i> +3954 С/Т	Аллель Т и генотип Т/Т +3954 увеличивают риск рака желудка, молочной железы и множественной миеломы, преимущественно в азиатской популяции, меньше у европейцев и африканцев
Ying H.-Y. et al., 2016	37 исследований	6108 случай 8980 контроль	-31 Т/С	Полиморфизм - 31 Т/Т связан с предрасположенностью к раку желудка при наличии инфекции <i>H. pylori</i>
Zhang W. et al., 2020	11 исследований	4801 случай рака желудка 6116 контроль	-1464 G/C (rs1143623)	Полиморфизм -1464 G/C <i>ИЛ-1β</i> может снизить риск развития рака у азиатов при гетерозиготной и доминантной генетических моделях

Авторы делают неоднозначные выводы о роли исследованных полиморфизмов гена *ИЛ-1 β* , подчеркивают связь с инфицированием *H. pylori* и этническими особенностями обследованных популяций.

Так Ма J. с соавторами на основании анализа результатов 21 исследования приходят к заключению о существенном риске рака желудка при наличии инфекции *H. pylori* у носителей аллеля -511Т [60]. Ying H.Y. с соавторами, проанализировав 37 исследований делают аналогичный вывод о носительстве генотипа -31Т/Т [61]. Jafrin S. с коллегами, проведя изучение 4 исследований значимости восьми интерлейкинов, говорят об этнической зависимости риска разных форм и локализаций рака взаимосвязи с полиморфизмом *ИЛ-1 β* +3954 Т [62]. Zhang W. с соавторами изучили результаты 11 исследований *ИЛ-1 β* -1464 G/C, показавших протективное значение этого полиморфизма в отношении развития рака у азиатов [63].

В России проведены многочисленные исследования роли полиморфизмов *ИЛ-1 β* в группах пациентов с заболеваниями желудка (таблица 3). Проспективное исследование риска развития рака желудка выполнено в сибирской популяции. Была выявлена связь полиморфизма -511С/Т гена *ИЛ-1 β* с формированием ракового фенотипа гастрита. Установлено, что у лиц с генотипом Т/Т риск развития рака желудка повышен в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Носители редкого аллеля Т имеют повышенный риск развития рака желудка, а аллель дикого типа С несет протективное действие в плане риска развития этого заболевания [64]. По данным Кононова А.В. с соавторами (Омск) у больных с *H. pylori* ассоциированным гастритом аллель Т -511 *ИЛ-1 β* способствует развитию активного воспаления слизистой желудка [65]. Авторы изучали морфологические изменения слизистой оболочки желудка у подростков с хроническим гастритом, инфицированных *H. pylori* и с гастритом, не связанным с *H. pylori* в зависимости от полиморфизма гена *ИЛ-1 β* +3953. Обнаружено, что в собственной пластинке слизистой оболочки желудка воспалительная реакция слабой степени достоверно чаще определялась у

носителей генотипа С/С гена *ИЛ-1β*, умеренная степень инфильтрации лимфоцитами и макрофагами — у носителей С/Т генотипа, а выраженный инфильтрат из иммунокомпетентных клеток имели преимущественно носители генотипа Т/Т. Выраженное воспаление слизистой оболочки желудка чаще определяли у носителей аллеля Т полиморфного локуса -511 С>Т гена *ИЛ-1β* по сравнению с носителями аллеля С, что позволило авторам сделать вывод об ассоциации аллеля Т с более тяжелым течением хронического воспаления. Влияния аллелей полиморфных локусов +3953 С>Т гена *ИЛ-1β* на морфологические изменения в слизистой оболочке желудка выявлено не было. Исследование, проведенное в Чите у смешанного по национальности населения, выявило связь аллеля Т -31 с риском развития рака желудка у пациентов с *H. pylori* инфекцией [66].

Несколько работ выполнено в Казани, обследовано смешанное по национальности население.

Установлено, что у детей аллель Т -511 ассоциирован с выраженным воспалением, развитием кишечной метаплазии при наличии хеликобактерной инфекции [67, 68]. Напротив, в работе Абузаровой Э.Р. выявлен высокий риск *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни у взрослых носителей аллеля С - 511 [69].

Минорный Т аллель был обнаружен более чем у половины пациентов с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (64,2 и 80,0% соответственно). У детей с выраженными болевым и абдоминальным синдромами чаще, чем у пациентов со стертой симптоматикой, был выявлен мутантный гомозиготный генотип Т/Т -511 (15 и 2,8%) и высокопродуцирующий Т аллель (78,3 и 47,2% соответственно) ($p < 0,05$). У детей с умеренными симптомами заболевания, в отличие от больных с выраженной клинической картиной, чаще встречался нормальный генотип С/С (52,8 и 21,7%) и С-аллель (97,2 и 85% соответственно) ($p < 0,05$) [68].

Таблица 3. Исследования полиморфизмов гена *ИЛ-1β* у больных с *H. pylori* ассоциированными заболеваниями в России

Город, национальность	Число наблюдений	Полиморфизм	значение	Авторы
Абакан, европеоиды	104 гастрит 64 - здоровые	+3953С/Т	Генотип С/С ассоциирован с <i>H.pylori</i> + гастритом	Саранчина Ю.В., 2016
Казань, смешанное население	127 язва, 123 здоровые	-511 С/Т +3954С/Т	-511С и С/С высокий риск язвы при <i>H.pylori</i> + +3954 нет связи с язвой	Абузарова Э.Р., 2008
Томск, хакасы, русские	123 хакаса (64 с хр гастритом и 29 с язвой) 119 русских (58 с хр.гастритом и 31 с язвой) 60 здоровых (по 30 хакасов и русских)	+3953С/Т	Аллель С чаще встречается у хакасов С/С ассоциирован с язвой у хакасов и русских Т/Т выявлен только у здоровых хакасов, редко – у русских с гастритом и язвой	Агеева Е.С. с соавт., 2011
Казань, смешанное население	110 детей <i>H.pylori</i> + гастрит	-511 С/Т	аллель Т повышает частоту кишечной метаплазии слизистой желудка, эрозивно-язвенных изменений, атрофии	Абдуллина Е.В., 2013
Омск, русские	106 гастрит <i>H.pylori</i> +	-511С/Т	Аллель Т ассоциирован с активным воспалением слизистой желудка	Кононов А.В. с соавт., 2010
Новосибирск, /не исследовано	55 атрофический гастрит	-511С/Т	Аллель Т связан с выраженной атрофией, риском рака желудка	Белковец А.В. с соавт., 2020
Чита, смешанное население	125 ГЭРБ 58 хр гастрит 27 рак желудка	-31Т/С	Аллель Т связан с риском рака желудка при <i>H.pylori</i> +	Жилина А.А. с соавт., 2020
Казань, смешанное население	Дети 81 хронический гастродуоденит, 15 язвенная болезнь	-511 С/Т	Аллель Т ассоциирован с выраженным болевым абдоминальным синдромом, риском кишечной метаплазии при <i>H.pylori</i> +	Файзулина Р.А. с соавт., 2012
Астрахань	Дети: 46 язва двенадцатиперстной кишки, 54 эрозивный гастродуоденит, 100 здоровых	-511С/Т	Генотип Т/Т связан с ранним развитием язвы двенадцатиперстной кишки и <i>H. pylori</i> +	Ихсанов С.Д., Штепо М.Н., 2021

Исследований, посвященных риску развития гастрита и язвенной болезни желудка при различных полиморфных вариантах гена *ИЛ1β* меньше, и результаты их также противоречивы. Основным предраковым заболеванием желудка является атрофический хронический гастрит. В исследовании сибирских ученых тяжесть атрофических изменений в желудке определяли по уровням и соотношению пепсиногенов. И хотя редкий вариант полиморфизма -511Т/Т гена *ИЛ-1β* у пациентов с атрофическим гастритом встречался в небольшом проценте случаев (9,3%), однако у лиц с признаками выраженной атрофии (пепсиноген I менее 30 мкг/л), что составило 60% от общего количества исследованных, объединённый вариант с редким аллелем Т (Т/Т + С/Т) был выявлен достоверно чаще (68,8%), чем гомозиготный вариант С/С (31,3%, $p=0,004$). Также установлено, что у больных с показателем соотношения пепсиноген I/пепсиноген II менее 3, что является свидетельством выраженной фундальной атрофии, гомозиготный вариант ТТ встречался чаще (29,6%), чем более распространённый генотип С/С (7,4%, $p=0,04$) [70].

В литературе имеются данные о взаимосвязи уровня спонтанной продукции ИЛ-1β в зависимости от полиморфизма гена *ИЛ-1β* варианта +3953 при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите. Показано, что развитие поверхностного хронического гастрита ассоциировано с генотипом *ИЛ-1β* +3953С/С, при котором уровень продукции цитокина ниже, чем при гетерозиготном варианте *ИЛ-1β* +3953С/Т. Наименьшая продукция ИЛ-1β наблюдалась при генотипе *ИЛ-1β* +3953Т/Т. Однако концентрация ИЛ-1β при поверхностном гастрите была выше при всех полиморфных вариантах гена по сравнению с группой здоровых доноров. При атрофическом гастрите также наиболее высоко продуцирующим генотипом оказался гетерозиготный вариант *ИЛ-1β* +3953С/Т. При гомозиготных вариантах *ИЛ-1β* +3953С/С и *ИЛ-1β* +3953Т/Т уровень содержания цитокина был ниже, чем при гетерозиготном варианте, но выше, чем в группе контроля. Авторы предполагают, что развитие поверхностного гастрита ассоциировано с генотипом *ИЛ-1β* +3953С/С, при котором уровень продукции цитокина ниже,

чем при гетерозиготном варианте. Развитие атрофии слизистой желудка ассоциировано с гомозиготным генотипом *ИЛ-1β* +3953Т/Т, уровень продукции интерлейкина при котором ниже по сравнению с гетерозиготным вариантом. Наличие генотипа *ИЛ-1β* +3953С/С является благоприятным фактором, препятствующим развитию атрофии [71, 72].

В исследовании иностранных ученых достоверная связь между носительством генотипа *ИЛ-1β* +3953Т и мультиатрофическим гастритом была установлена как среди афроамериканцев, так и среди европейцев [73].

В другом исследовании установлено, что наличие генотипа Т/Т в позиции -511 и генотипа С/С в позиции -31 было связано с повышенным риском развития гастрита у *H. pylori*-позитивных пациентов. Кроме того, установлена достоверная связь между носительством *CagA*-позитивных штаммов *H. pylori* и генотипом ТТ в позиции -511 гена *ИЛ-1β* [74, 75].

При обследовании жителей Казани, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получены обратные результаты. Достоверно установлено, что аллель *ИЛ-1β* 511С и генотип *ИЛ-1β* -511С/С ассоциированы с повышенным, а аллель *ИЛ-1β* 511Т и генотипы *ИЛ-1β* -511Т/С), с пониженным риском возникновения язвенной болезни [69].

Интересные закономерности прослеживаются при изучении взаимосвязей между наличием симптомов рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ с носительством *H. pylori* и полиморфизмом цитокина *ИЛ-1β*. В метаанализе японских авторов, проведенном на материале 320 наблюдений, было определено, что рефлюкс-эзофагит и симптомы ГЭРБ чаще имели *H. pylori*-отрицательные пациенты. У больных с положительным уреазным дыхательным тестом чаще встречалась атрофия слизистой оболочки тела желудка. Инфицированные *H. pylori* люди по воспалительному аллелю *ИЛ-1β* -511Т имели низкий риск рефлюкс-эзофагита и симптомов ГЭРБ по сравнению с гомозиготами по аллелю *ИЛ-1β* -511С. Сделаны выводы о том, что провоспалительный генотип *ИЛ-1β* связан с повышенным риском атрофии слизистой оболочки желудка и низким риском ГЭРБ [76]. Позднее похожие

данные получили турецкие ученые, которые показали, что генотип *ИЛ-1 β* - 511Т/Т чаще встречается у здоровых, чем у лиц, имеющих рефлюкс-эзофагит [77].

Исследование полиморфизма *ИЛ-1 β* -31С/Т, проведенное в Бразилии на 98 больных ГЭРБ и на 285 контрольных наблюдениях, показало, что генотип *ИЛ-1 β* -31С/С у пациентов без *H. pylori* имел отрицательную связь с ГЭРБ [78].

Однако в других исследованиях таких взаимосвязей установлено не было. Так, в метаанализе, направленном на выявление связи между полиморфизмом *ИЛ-1 β* (-511С/Т) и риском ГЭРБ, основанном на восьми исследованиях со 1119 пациентами с гастроэзофагеальным рефлюксом, не выявлено определенных ассоциаций между изученными аллелями и генотипами с предрасположенностью к ГЭРБ [79, 80].

Таким образом, полиморфизмы гена *ИЛ-1 β* наряду с влиянием внешней среды и генотипом *H. pylori* играют ключевую роль в развитии хеликобактер-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной области. Однако риски развития заболеваний значительно варьируют в разных странах и этнических группах, что требует проведения отдельных исследований.

Причиной разнообразия проявлений хеликобактериоза является и генетически гетерогенный иммунный ответ макроорганизма, обусловленный в большинстве случаев полиморфизмом генов цитокинов, в частности *ИЛ-1 β* и ФНО- α .

Полиморфные варианты генов этих медиаторов воспаления ассоциируются с различными фенотипическими формами инфекции *H. pylori*, однако данные о том, с какими именно, в различных регионах мира и этнических группах неодинаковы [81, 82, 83, 84]. Анализ материалов отечественной и зарубежной литературы показал, что большинством авторов обращалось внимание на полиморфизм генов преимущественно в контексте онкологической предрасположенности (влияние наличия полиморфизма гена *ИЛ-1 β* (-31) или (-511) на развитие атрофии СОЖ с последующим развитием рака желудка).

В метаанализе Ma J. с соавторами отметили у лиц, инфицированных *H. pylori*, более высокую частоту *ИЛ-1β* -31Т/Т в кавказской популяции, а в азиатской популяции – высокую встречаемость *ИЛ-1β* -31С/Т [60]. В Японии выявлена более высокая частота С/С у пациентов с хеликобактерной инфекцией [82]. Исследователи из Иордании обнаружили, что полиморфизм -31Т/С имеет достоверную связь с инфекцией *H. pylori*, а частота генотипа Т/Т значительно выше у инфицированных субъектов по сравнению с контрольной группой [85]. El Filaly H. с соавторами подтверждают, что генетические полиморфизмы в кластере *ИЛ-1* связаны с повышенным риском заболевания, ассоциированного с *H. pylori* в этнической зависимости [86].

Учитывая спорные данные о взаимосвязи полиморфизма гена *ИЛ1β* с течением и прогрессированием заболевания, имеется необходимость продолжить исследования в этом направлении. Большинство проведенных работ касаются исследования полиморфизма гена *ИЛ-1β* в позициях -511Т/С и +3953Т/С. Роль полиморфизма в позиции -31Т/С изучена меньше. В этих условиях весьма актуально выявление у населения Российской Федерации зависимости восприимчивости к инфекции *H. pylori*, клинического течения хеликобактериоза и эффективности лечения от полиморфизма гена *ИЛ-1β* -31Т/С. Как показывают полученные результаты, особенности полиморфных локусов гена *ИЛ-1β* индивидов могут определять предрасположенность и клинические особенности хронической *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

4. Исследования роли полиморфизмов *ИЛ-1β* при проведении эрадикационной терапии

В лечении хеликобактериоза основную роль играет комбинация антибактериальных препаратов. Однако эти препараты эффективны в отношении делящихся микроорганизмов и для обеспечения оптимальной их активности необходимо создать в желудке оптимальную среду с рН не выше 4 на протяжении не менее 12 часов в сутки. Для снижения кислотности

желудочного сока используются препараты группы ингибиторов протонной помпы [1, 6, 7, 17]. ИЛ-1 β является мощным антисекреторным веществом. Этим его свойством обусловлен интерес ученых к роли полиморфизмов гена *ИЛ-1 β* у пациентов, получающих разные схемы эрадикационной терапии (таблица 4).

Таблица 4. Исследования полиморфизма гена *ИЛ-1 β* у пациентов, получавших эрадикационную терапию *H. pylori*

Авторы	Страна	Исследуемый полиморфизм	Число наблюдений	Вывод
Furuta T. et al., 2004	Япония	-511 С/Т	336 <i>H. pylori</i> +	Т аллель – один из факторов, повышающих эффективность эрадикации
Ishida Y. et al, 2006	Япония	-31 Т/С	67 <i>H. pylori</i> + гастрит	Генотип С/С увеличивает частоту эрадикации
Sugimoto M. et al, 2009	Япония	-511 С/Т	994 <i>H. pylori</i> +	Генотип Т/Т влияет на кислотность в желудке и активность воспаления, повышая процент эрадикации
Rech T.F., et al 2018	Бразилия	-31 Т/С	148 <i>H. pylori</i> + с функциональной диспепсией	Генотип Т/С увеличивает частоту эрадикации
Shakhatreh M.A.K. et al.,2020	Иордания	-31 Т/С +3954 С/Т	257 <i>H. pylori</i> +	Ни один из исследованных полиморфизмов не влияет на ответ на тройную терапию
Karbalaei M. et al, 2023 (метаанализ)	Япония, Китай	-511 С/Т	1218 <i>H. pylori</i> +	-511 Т/Т и С/Т снижают желудочную кислотность и повышают частоту эрадикации
Никонов Е.Л.,2004	Россия	-511 С/Т	233 <i>H. pylori</i> + язва 12п.к. (153 русских и 80 монголоидов – нанайцев)	Т/Т генотип оказывает достоверное влияние на эффективность тройной терапии у монголоидов
Маев И.В., и др., 2008	Россия	-511 С/Т	82 <i>H. pylori</i> +	Т аллель ассоциирован с высокой эффективностью эрадикационной терапии
Оганесян Т.С., 2008	Россия	-511 С/Т	31 язва желудка <i>H. pylori</i> + 48 язва 12п.к. <i>H. pylori</i> +	Аллель Т ассоциирован с высокой эффективностью эрадикации
Бакулина Н.В. с соавт., 2019	Россия	-511С/Т	89 хронический гастрит, язва двенадцатиперстной кишки <i>H.pylori</i> +	Не выявлено связи эффективности эрадикации с полиморфизмами ИЛ

Исследования, проведенные в начале 2000-х годов, свидетельствовали в пользу значимости высоко продуцирующих генетических вариантов *ИЛ-1 β* (аллели -511Т, -31С) для повышения эффективности противохеликобактерной терапии [13, 58, 87 - 91]. Маев И.В. и соавторы [13] изучали эффективность эрадикации при наличии полиморфных вариантов *ИЛ-1 β* (-511). В исследование были включены 30 пациентов с верифицированным диагнозом хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит, проживающих в Москве и Московской области. Выявлено, что при проведении стандартной противохеликобактерной терапии первой линии при наличии Т аллеля эффективность эрадикации составила 100%. Некоторые обзорные работы так же свидетельствуют в пользу значимости полиморфизма *ИЛ-1 β* для эффективности эрадикации [92].

В последние годы появились работы, авторам которых не удается выявить существенного влияния полиморфизма *ИЛ-1 β* на результат антимикробного лечения [85, 93]. Возможно данный факт связан с изменением подходов к эрадикации *H.pylori*, согласованных мировым гастроэнтерологическим сообществом (Маастрихт V и VI) Российской гастроэнтерологической ассоциацией, которыми рекомендовано использование ингибиторов протонной помпы последних поколений, продление курса до 14 дней, подключение препаратов висмута и пробиотиков. Применение такой терапии позволяет достичь эрадикации у подавляющего числа больных, независимо от их генетических особенностей.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, хеликобактерная инфекция остается актуальной как в России, так и во всем мире. Та или иная форма заболевания возникает в результате комплексного взаимодействия между факторами микроорганизма и особенностями ответа макроорганизма.

Ген *ИЛ-1 β* склонен к полиморфизму. Изменения в одной или обеих аллелях определенных локусов приводят к выработке существенно большего количества продукта. Полиморфизм гена *ИЛ-1 β* имеет расовые, межэтнические и индивидуальные различия, что следует учитывать при оценке риска развития язвенной болезни, поверхностного или атрофического гастрита с угрозой последующей малигнизации.

Как показывают результаты обзора литературных данных, полиморфизмы гена *ИЛ-1 β* индивидов могут определять предрасположенность и клинические особенности хронической *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

Исследование вариантов гена *ИЛ-1 β* может служить объективным критерием для формирования групп риска по заболеваниям желудка и двенадцатиперстной кишки, разработки индивидуальных программ профилактики и лечения с учетом генотипирования. Определение полиморфизмов гена *ИЛ-1 β* целесообразно использовать при популяционных исследованиях у лиц с отягощенной наследственностью по гастродуоденальной патологии и раку желудка некардиального типа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] – Текст : электронный // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27 (4). – С. 4–21. <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/164/138>. (дата обращения: 10.09.2023) doi: org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21

2 The global prevalence of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / M. Shirani, R. Pakzad, M.N. Haddadi [et al.] – Текст : электронный // BMC Infect Dis. – 2023. – V. 23. – 543 – 254. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08504-5> (дата обращения: 10.02.2024)

3 Lanas, A. Peptic ulcer disease / A.Lanas, F.K. Chan. – Текст : электронный // Lancet. – 2017. – V. 390 (10094). – P. 613–624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242110>. (дата обращения: 10.09.2023)

4 Schubert, M.L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion / M.L. Schubert – Текст :электронный // Current Opinion in Gastroenterology. – 2017. – V. 33 (6) – P. 430–438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787289>. (дата обращения: 10.09.2023)

5 Lei, X. Exploration of gastric carcinogenesis from the relationship between bile acids and intestinal metaplasia and intragastric microorganisms (*H. pylori* and non-*H. pylori*) / X. Lei, Z.Y. Cui, X. J. J. Huang. – Текст : электронный // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology – 2023. – V. 149. – P. 16947–16956. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-023-05407-5>. (дата обращения: 11.09.2023)

6. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.] – Текст : электронный // Gut. – 2022. – V. 0. – P. 1-39. <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/early/2022/08/08/gutjnl-2022-327745.full.pdf>.

(дата обращения: 11.09.2023)

7 Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.] - Текст : электронный // Gut. – 2015. – V. 64 (9). – P. 1353–1367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187502>. (дата обращения: 15.09.2023)

8 Go, M.F. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection / M. F. Go. – Текст : электронный // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – V. 1. – P. 3–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849122>.

(дата обращения: 10.09.2023)

9 Cheung, K.S. Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori / K. S. Cheung, W. K. Leung. – Текст : электронный // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2018. – V. 10 (5) – P. 115–123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770171/> (дата обращения: 10.09.2023)

10 Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с. – Текст : непосредственный.

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

12 Акбиева, Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны / Д.С. Акбиева. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26324> (дата обращения: 10.09.2023)

13 Маев, И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина 1 β при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян – Текст : электронный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 4–11. http://old-gastro-j.ru/files/s1_1256733336.pdf. (дата обращения: 11.09.2023)

14 Ризванова, Ф.Ф. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острая патология легких у детей: специальность 14.01.08. «Педиатрия» : автореф. дис. канд. мед. наук / Ризванова Фарида Фаритовна ; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2010. – 23 с. – Текст : непосредственный.

15 Nagy, P. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA / P. Nagy, S. Johansson, M. Molloy-Bland. – Текст : электронный // Gut Pathogens. – 2016. – V. 8. – P. 8–12. (дата обращения: 11.12.2023) <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7>

16 *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, П.Л. Щербаков [и др.]– Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3–7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/helicobacter-pylori-rasprostranennost-diagnostika-lechenie> (дата обращения: 21.01.2024).

17 Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.) / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый [и др.] – Текст : электронный // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 2. – С. 85–94. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-infektsii>

[helicobacter-pylori-polozheniya-konsensusa-maastricht-v-2015-g](#) (дата обращения: 21.01.2024).

18 Барановский, А. Ю. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению / А.Ю. Барановский, А.М. Беляев, Э.А. Кондрашина. – Текст : электронный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 36–46. <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/326/260> (дата обращения: 21.01.2024). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46>

19 Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.]; под ред. П.А. Смелова, С. Ю. Никитина. – Москва : Росстат. –2021. – 173с. – Текст : непосредственный. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>

20 Резкие изменения распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в детском возрасте: 10-летнее наблюдение в России / М.А. Ткаченко, Н.З. Жаннат, Л. В. Эрман [и др.] – Текст : электронный // Педиатрический гастроэнтерологический журнал. – 2007. – № 45 (4). – С. 428–432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18030208/> (дата обращения: 11.09.2023) doi: 10.1097/MPG.0b013e318064589f.

21 Распространенность *Helicobacter pylori* в популяционных исследованиях в Новосибирске (1994–2015 гг.) / О.В. Решетников, С.А. Кротов, С.А. Курилович [и др.] – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 155(7). – С. 20–24. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-helicobacter-pylori-v-populyatsionnyh-issledovaniyah-v-novosibirske-1994-2015-gg> (дата обращения: 11.09.2023)

22 Thrift, A.P. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention / A.P. Thrift, T.N. Wenker, H.B. El-Serag. – Текст : электронный // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2023. – V. 20 (5). – P. 338–349. <https://www.nature.com/articles/s41571-023-00747-0>. (дата обращения: 10.09.2023)

23 Sugano, K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / K. Sugano. – Текст : электронный // Gastric Cancer. – 2019. – V. 22(3). – P. 435–445. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206731/> (дата обращения: 11.09.2023) doi: 10.1007/s10120-018-0876-0

24 Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands / T.H. Chiang, W.J. Chang, S.L. Chen [et al.] – Текст : электронный // Gut. – 2021. – V. 70(2). – P. 243–250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792335/> (дата обращения: 11.09.2023) doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200

25 История открытия бактерии *Helicobacter pylori* / Д.С. Бордин, М.И. Шенгелия, В.А. Иванова, И. Н. Войнован. – Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №2. – С. 283–288. <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-otkrytiya-bakterii-helicobacter-pylori> (дата обращения: 11.09.2023) doi:10.26442/00403660.2022.02.201377

26 Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2014 год : сборник / под ред. А.А. Коновалова, Л.Е. Вареновой. – Нижний Новгород. – 2015. – 232 с. – Текст : непосредственный.

27 Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у медицинских работников / Е.В. Лузина, А.А. Дутова, Л.Б. Лазебник, Н.В. Ларева. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 3. – С.

28–40. <https://www.nogr.org/jour/article/view/2332> (дата обращения: 11.09.2023)
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40>

28 Насонов, Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев – Текст : электронный // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54(1). – С. 60–77. <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2171>. (дата обращения: 11.09.2023)

29 Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А.Е. Ильина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов. – Текст : электронный // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71. <https://cyberleninka.ru/article/n/interleykin-1-kak-mediator-vozpалeniya-i-terapevticheskaya-mishen>. (дата обращения: 11.09.2023)

30 Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity / S. Sanjabi, L.A. Zenewicz, M. Kamanaka, R.A. Flavell. – Текст : электронный // Curr. Opin. Pharmacol. – 2009. – V. 9(4). – P. 447–453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481975/>. (дата обращения: 11.09.2023). doi: 10.1016/j.coph.2009.04.008.

31 *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions / A. Negovan, M. Iancu, E. Fülöp, C. Bănescu. – Текст : электронный // World J. Gastroenterol. – 2019. – V. 25(30). – P. 4105–4124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435167/> (дата обращения: 11.09.2023) doi:10.3748/wjg.v25.i30.4105

32 Genetic variants in gastric cancer: Risks and clinical implications / C.O. Gigeck, D.Q. Calcagno, L.T. Rasmussen [et al.] – Текст : электронный // Exp. Mol. Pathol. – 2017. – V. 103(1) – P. 101–111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736214/> (дата обращения: 11.09.2023) doi: 10.1016/j.yexmp.2017.07.004

33 Sims, J.E. The IL-1 family: regulators of immunity / J.E. Sims, D.E. Smith. – Текст : электронный // Nature Reviews Immunology. – 2010. – V. 10. – P. 89–102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081871>. (дата обращения: 11.06.2023)

34 Матвеева, Л.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина 1 в желудочном канцерогенезе / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина – Текст : электронный // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 59–65. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinov-semeystva-interleykina-1-v-zheludochnom-kantserogeneze>. (дата обращения: 11.09.2023)

35 Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А.Е. Ильина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов. – Текст : электронный // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71. <https://cyberleninka.ru/article/n/interleykin-1-kak-mediator-vozpалeniya-i-terapevticheskaya-mishen>. (дата обращения: 11.09.2023)

36 Эседов, Э.М. Роль провоспалительных цитокинов в желудочном соке при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Э.М. Эседов, Д.С. Акбиева. – Текст : электронный // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3 (24). – С. 8–11. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30518829>. (дата обращения: 11.09.2023)

37 Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С. В. Поветкин. – Текст : электронный // Человек и его здоровье. – 2010. – №3. <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-proi-protivovospalitelnyh-tsitokinov-fenotip-okislitel'nogo-metabolizma-u-bolnyh-yazvennoy-boleznyu-assotsiirovannoy-s>. (дата обращения: 20.10.2023).

38 A pilot study of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokine gene polymorphisms in reflux oesophagitis and pepticulcer disease / R.A. Akdogan,

O. Ozgur, S. Gucuyeter [et al.] – Текст : электронный // Bratislava Medical Journal. – 2014. – V. 115. – Iss. 4. – P. 221-228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797597>. (дата обращения: 15.09.2023)

39 Beales, I.L. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways / I.L. Beales, J. Calam. – Текст : электронный // Gut. – 1998. – V. 42(2). – P. 227–234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9536948>. (дата обращения: 15.09.2023)

40 The central inhibitory effect of interleukin-1 on gastric acid secretion / T. Ishikawa, S. Nagata, Y. Ago [et al.] – Текст : электронный // Neurosci Lett. – 1990. – V. 119(1). – P. 114–117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2097573>. (дата обращения: 15.09.2023)

41 McColl, K.E. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology / K.E. McColl, E.M. El-Omar, D. Gillen. – Текст : электронный // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2000. – V. 29(3) – P. 687–703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11030081>. (дата обращения: 16.09.2023)

42 Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells / W. Schepp, K. Dehne, H. Herrmuth [et al.] – Текст : электронный // Am. J. Physiol. – 1998. – V. 275(5). – P. 1094–1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9815040>. (дата обращения: 16.09.2023)

43 Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина. – Текст : электронный // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11–17. <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=50372>. (дата обращения: 16.09.2023)

44 Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori*

infection / R. Rad, A. Dossumbekova, B. Neu [et al.] – Текст : электронный // Gut. – 2004. – V. 53(8). – P. 1082–1089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247172/> (дата обращения: 16.09.2023) doi: 10.1136/gut.2003.029736.

45 Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / E.M. El-Omar, M. Carrington, W.H. Chow [et al.] – Текст : электронный // Nature. – 2000. – V. 404 (6776). – P. 398–402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10746728>. (дата обращения: 16.09.2023)

46 The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer / E.M. El-Omar, M. Carrington, W.H. Chow [et al.] – Текст : электронный // Nature. – 2001. – Vol. 412(6842). – P. 99. doi: 10.1038/35083631. PMID: 11808612. (дата обращения: 12.03.2023)

47 Interleukin-1 Gene Polymorphisms in Chronic Gastritis Patients Infected with *Helicobacter pylori* as Risk Factors of Gastric Cancer Development / A. Hnatyszyn, K. Wielgus, M. Kaczmarek-Rys [et al.] – Текст : электронный // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2013. – V. 61. – P. 503–512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23995914/> (дата обращения: 12.03.2023) doi: 10.1007/s00005-013-0245-y

48 *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma / C. Figueiredo, J.C. Machado, P. Pharoah [et al.] – Текст : электронный // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – № 94(22). – P. 1680–1687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441323>. (дата обращения: 16.09.2023) doi: 10.1093/jnci/94.22.1680.

49 Interleukin-1b and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma / J.C. Machado, P. Pharoah, S. Sousa [et al.] – Текст : электронный // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – Is. 4. – P. 823–829. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606496>. (дата обращения: 16.09.2023)

50 *Helicobacter pylori* infection in combination with the serum pepsinogen I/II ratio and interleukin-1 beta-511 polymorphisms are independent risk factors for gastric cancer in Thais / S. Yamada, T. Matsuhisa, L. Makonkawkeyoon [et al.] – Текст : электронный // J. Gastroenterol. – 2006. – V. 41(12). – P. 1169–1177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287896>. (дата обращения: 16.09.2023)

51 Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico / E. Garza-González, F. J. Bosques-Padilla, E. El-Omar [et al.] – Текст : электронный // Int. J. Cancer. – 2005. – V. 114(2). – P. 237–241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540224> (дата обращения: 17.09.2023)

52 Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (IL-1 β -31 C/+ and IL-1RN *2/*2) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population / S.G. Lee, B. Kim, W. Choi [et al.] – Текст : электронный // Cytokine. – 2003. – V. 21(4). – P. 167–171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788304/> (дата обращения: 17.09.2023) doi: 10.1016/s1043-4666(03)00032-2.

53 Association between interleukin gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in the Qinghai population / X. Song, D. Wang, B. Ben [et al.] – Текст : электронный // J. Int. Med. Res. – 2021. – V. 49(5): 3000605211004755. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33942631/> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.1177/03000605211004755.

54 *Helicobacter pylori*-related host gene polymorphisms associated with susceptibility of gastric carcinogenesis: a two-stage case-control study in Chinese / C. He, H. Tu, L. Sun [et al.] – Текст : электронный // Carcinogenesis. – 2013. – V. 34(7). – P. 1450–1457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23455381/> (дата обращения: 16.09.2023) doi: 10.1093/carcin/bgt079.

55 Association of specific haplotype of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β polymorphisms with *Helicobacter pylori* infection and gastric

carcinogenesis / F. Nezamzadeh, M. Asadyun, A. Anbiyaiee [et al.] – Текст : электронный // *Germes*. – 2021. – V. 11(4). – P. 554–561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35096672>. (дата обращения: 16.09.2023)

56 Interleukin-1beta gene in esophageal, gastric and colorectal carcinomas / H. Ito, K. Kaneko, R. Makino [et al.] – Текст : электронный // *Oncol. Rep.* – 2007. – V. 18. – P. 473–481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611673/> (дата обращения: 16.09.2023)

57 Yergalina, M.A. The role of polymorphic IL-1 β gene in development of gastritis / M.A. Yergalina, M. K. Imanbekova, G.N. Kulmambetova. – Текст : электронный // *Вестник КазНУ. Серия биологическая*. – 2013. – № 3/2 (59). – С. 364–366. <file:///C:/Users/u01/Downloads/1717.pdf>. (дата обращения: 16.11.2023)

58 Analysis of the Influence of Interleukin-1 β Gene Polymorphism on Gastric Inflammatory Response and Precancerous Lesions Development in Patients with Functional Dyspepsia / T. F. Rech, L. E. Mazzoleni, F. Mazzoleni [et al.] – Текст : электронный // *Immunol. Invest.* – 2020. – V. 49(5). – P. 585–596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909646> (дата обращения: 16.09.2023)

59 Kim, J. Ethnic differences in gastric cancer genetic susceptibility: Allele flips of interleukin gene / J. Kim, Y. Kim, K. A. Lee. – Текст : электронный // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20(16). – P. 4558–4565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782608>. (дата обращения: 16.09.2023)

60 Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and *Helicobacter pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis / J. Ma, D. Wu, X. Hu [et al.] – Текст : электронный // *PLoS One*. – 2017. – V. 12(4). – P. e0176463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453551/> (дата обращения: 10.09.2023) doi: 10.1371/journal.pone.0176463.

61 Interleukin-1 β 31 C>T polymorphism combined with *Helicobacter pylori*-modified gastric cancer susceptibility: evidence from 37 studies / H.Y. Ying, B.W. Yu, Z. Yang [et al.] – Текст : электронный // J. Cell Mol. Med. –2016. – V. 20(3). – P. 526–536. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26805397/> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.1111/jcmm.12737.

62 Jafrin, S. Role of IL-1 β rs1143634 (+3954C>T) polymorphism in cancer risk: an updated meta-analysis and trial sequential analysis / S. Jafrin., A. Aziz, M.S. Islam. – Текст : электронный // J. Int. Med Res.– 2021. – V. 49(12). – P. 3000605211060144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861128/> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.1177/03000605211060144.

63 Association of the *IL-1* β rs1143623 Polymorphism and Cancer Risk: A Meta-Analysis / W. Zhang, X.W. Deng, R.J. Tang [et al.] – Текст : электронный // Genet Test Mol Biomarkers. – 2020. – V. 24(10). – P. 685–688. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991209/> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.1089/gtmb.2020.0064.

64 Полиморфизм гена ИЛ-1 β в сибирской популяции ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка /А. В. Белковец, С. А. Курилович, В. Н. Максимов [и др.] – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 145 (9). – P. 10–17. <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-il1b-v-sibirskoy-populyatsii-assotsiirovan-s-povyshennym-riskom-razvitiya-raka-zheludka>. (дата обращения: 16.12.2023)

65 Полиморфизм генов цитокинов в развитии *Helicobacter pylori*-инфекции / А.В. Кононов, Е.Г. Поморгайло, Е.А. Потрохова, М.Л. Филипенко. – Текст : электронный // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 2. – С. 8–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20364673/> / (дата обращения: 16.09.2023)

66 Распространенность полиморфизма генов интерлейкина 1 бета у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих в Забайкальском крае / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] – Текст : электронный // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1. – С. 32–36. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfizma-genov-interleykina-1-beta-u-patsientov-s-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-boleznyu-prozhivayuschih-v> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.20333/25000136-2022-1-32-36.

67 Абдуллина, Е.В. Генетические особенности *Helicobacter pylori* и полиморфизм генов IL1 β и IL10 в прогнозе хронической гастродуоденальной патологии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук; специальность 14.01.08 / Абдуллина Е. В.; Казан. гос. мед. ун-т Минздрава России. – Казань, 2013. – 24 с. https://new-disser.ru/_avtoreferats/01005096263.pdf (дата обращения: 03.09.2023). – Текст : электронный.

68 Влияние полиморфизма -511Т/С гена ИЛ1 β на развитие и течение хронической *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей / Р.А. Файзуллина, И.И. Ахметов, Е.В. Абдуллина, А.А. Архипова.– Текст :электронный // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 2. – Т. 10. – С. 5–10. <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=254730&ysclid=lp> (дата обращения: 20.01.2024)

69 Абузарова Э.Р. Особенности генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов (IL-1 и IL-10) у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки : автореферат дис. кандидата биологических наук; специальность 03.00.04 / Абузарова Э. Р. ; Казан. гос. ун-т им. В.И. Ульянова-Ленина. – Казань, 2008. – 23 с. <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-genotipov-helicobacter-pylori-i-polimorfnykh-lokusov-genov-tsitokinov-il-1-i-il-> (дата обращения: 20.01.2023) – Текст : электронный.

70 Генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с серологически выявленным атрофическим гастритом / А.В. Белковец, С.А. Курилович, В.Н. Максимов, Л.В. Щербакова. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 182(10). – Р. 25–32. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44089848> (дата обращения: 16.09.2023)

71 Саранчина, Ю.В. Особенности продукции ИЛ-1 β лейкоцитами при *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом гастрите / Ю.В. Саранчина, Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева. – Текст : электронный // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 48–51. <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=tfvhox>. (дата обращения: 17.09.2023)

72 Роль полиморфизма генов IL1b (+3953) С/Т и IL8 (-251) А/Т в развитии *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита / Ю.В. Саранчина, Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Иптышев. – Текст : электронный // Медицинская генетика. – 2016. – № 15(5). – С. 28–31. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-28-31>. (дата обращения: 10.02.2023)

73 Association of interleukin-1 beta gene polymorphisms with precancerous gastric lesions in African Americans and Caucasians / J. Zabaleta, M.C. Camargo, M.B. Piazuelo [et al.] – Текст : электронный // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – V. 101(1). – Р. 163–171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16405550/> (дата обращения: 20.09.2023) doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00387.x

74 Relationship of interleukin-1 β gene promoter region polymorphism with *Helicobacter pylori* infection and gastritis / I.B. Ramis, J.S. Vianna, B. Halicki [et al.] – Текст : электронный // J. Infect. Dev. Ctries. – 2015. – V. 9(10). – Р. 1108–1116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517486/> (дата обращения: 10.09.2023) doi:10.3855/jidc.6123.

75 Association between IL-1 β gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis / H.Y. Ren, L.S. Wen, Y.H. Geng [et al.] – Текст : электронный // Microb. Pathog. – 2019. – V. 137. – P. 103769. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580959/> (дата обращения: 17.09.2023) doi: 10.1016/j.micpath.2019.103769.

76 Interleukin 1 β proinflammatory genotypes protect against gastroesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando, E.M. El-Omar, Y. Goto [et al.] – Текст : электронный // Gut. – 2006. – Vol. 55(2). – P. 158–164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120761/> (дата обращения: 10.09.2023) doi: 10.1136/gut.2005.072942.

77 The role of interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease / G. Akçil, I. Doğan, M. Cengiz [et al.] – Текст : электронный // Turk. J. Gastroenterol. – 2014. – V. 1. – P. 81–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910374/> (дата обращения: 10.09.2023) doi: 10.5152/tjg.2014.6512.

78 IL1 β and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis / A.M. Rocha, A. Santos, A.G. De Oliveira [et al.] – Текст : электронный // Gastroenterology. – 2004. – V. 127(1). – P. 73–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236174/> (дата обращения: 15.09.2023) doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.069.

79 Association of interleukin-1 β gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis / M.M. Xue, S. Zhang, J. Li [et al.] – Текст : электронный // Esophagus. – 2016. – V. 13(1). – P. 74–79. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10388-015-0498-0> / (дата обращения: 10.09.2023) <https://doi.org/10.1007/s10388-015-0498-0>.

80 Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from reflux esophagitis to Barrett esophagus and oesophageal

adenocarcinoma / M.E. Kavanagh, M.J. Conroy, N.E. Clarke [et al.] – Текст : электронный // Cancer Lett. – 2016. – V. 370(1). – P. 117–124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26519754/> (дата обращения: 19.08.2023) doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.019.

81 Этнопопуляционные особенности распределения полиморфизма гена IL-1 β при *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева [и др.] – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 14–18. <https://cyberleninka.ru/article/n/etnopolyatsionnye-osobennosti-raspredeleniya-polimorfizma-gena-il-1-pri-helicobacter-pylori-assotsirovannoy-gastroduodenalnoy> (дата обращения: 08.09.2023) doi: 10.20538/1682-0363-2011-3-14-18.

82 Interleukin 1 Polymorphisms, Lifestyle Factors, and *Helicobacter pylori* / N. Hamajima, K. Matsuo, T. Saito [et al.] – Текст : электронный // Japanese Journal of Cancer Research. – 2005. – V. 92 (4). – P. 383–389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346459/> (дата обращения: 10.02.2023) doi: org/10.1111 /j.1349-7006.2001.tb01106.x.

83 Ихсанов, С.Д. Связь полиморфизма -511С/Т гена интерлейкина-1 β с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами у детей / С.Д. Ихсанов, М.Н. Штепо. – Текст : электронный // Фарматека. – 2021. – № 9. – С. 57–61. <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/313238> (дата обращения: 03.09.2023) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.9.57-61>.

84 Dincă, A.L. Old and New Aspects of *H. pylori*-Associated Inflammation and Gastric Cancer / A.L. Dincă, L.E. Meliț, C.O. Mărginean. – Текст : электронный // Children (Basel). – 2022. – V. 9(7). – P. 1083–1089.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884067/> (дата обращения: 10.09.2023) (doi: 10.3390/children9071083).

85 The Influence of *IL-1* β Gene polymorphisms on *H. pylori* infection and triple treatment response among jordanian population / M.A.K. Shakhathreh, O.F. Khabour, K.H. Alzoubi [et al.] – Текст : электронный // Appl. Clin. Genet. – 2020. – Vol. 13. – P. 139–145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669867/> (дата обращения: 18.09.2023) doi: 10.2147/TACG.S253778.

86 IL-1 polymorphism and *Helicobacter pylori* infection features: highlighting VNTR's potential in predicting the susceptibility to infection-associated disease development / H. El Filaly, A. Outlioua, C. Desterke [et al.] – Текст : электронный // Microorganisms. – 2023. – V. 11, Iss. 2. – P. 353–367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36838318> (дата обращения: 15.05.2023) doi: 10.3390/microorganisms11020353.

87 Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy / T.Furuta, N.Shirai, F.Xiao [et al.] – Текст : электронный // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004.– V. 2(1). – P. 22–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017629/> (дата обращения: 10.02.2023) doi: 10.1016/s1542-3565(03)00288-x.

88 Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to genotypes of CYP2C19, IL-1 β , and TNF-A / Y. Ishida, Y. Goto, T. Kondo [et al.] – Текст : электронный // Int. J. Med. Sci. – 2006. – V. 3 (4). – P. 135–140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003844/> (дата обращения: 10.02.2023) doi: 10.7150/ijms.3.135.

89 Sugimoto, M. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer /M. Sugimoto, Y. Yamaoka, T. Furuta. – Текст : электронный // World J. Gastroenterol. – 2010. – V. 16(10). – P. 1188–1200.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222161/> (дата обращения: 03.09.2023) doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1188.

90 Никонов, Е.Л. Клинико-патогенетические особенности различных видов антисекреторной терапии у больных кислото-зависимыми заболеваниями: автореферат дисс. д.м.н., спец. 14.00.05 внутренние болезни / Е. Никонов; РГМУ. – Москва, 2004. – 43 с. – <https://www.gastroscan.ru/disser/nikonov.pdf> (дата обращения: 03.09.2023).

91 Оганесян, Т.С. Значение полиморфизма генов цитохрома-P450C19 и интерлейкина-1 β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter* : автореферат дисс. к.м.н., спец. 14.00.05 внутренние болезни, спец. 03.00.15 генетика / Т. Оганесян; МГМСУ. – Москва, 2008. – 23 с. – https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004295467.pdf (дата обращения: 03.09.2023). – Текст : электронный.

92 Karbalaeei, M. Clinical significance of genetic polymorphisms of interleukin-1 β and cytochrome P450 2C19 on the eradication of *Helicobacter pylori* / M. Karbalaeei, Y. Yamaoka, M. Keikha. – Текст : электронный // New Microbes New Infect. – 2023. – V. 53. – P. 101131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37197056/> (дата обращения: 15.05.2023) doi: 10.1016/j.nmni.2023.101131

93 Бакулина, Н.В. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1 β / Н.В. Бакулина, И.В. Маев, И.В. Савилова [и др.] – Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 34–40. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-eradikatsii-helicobacter-pylori-v-zavisimosti-ot-geneticheskogo-polimorfizma-cyp2c19-mdr1-i-il-1> (дата обращения: 15.05.2023) doi:10.26442/00403660.2019.08.000380