

УДК [616.98:579.835.12]-092

## Алельный полиморфизм интерлейкина-1 $\beta$ при геликобактериозе

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян

(ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росзгравна, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии)

### Interleukin-1 $\beta$ allelic polymorphism at *H. pylori* infection

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyanyan

**Цель обзора.** Проанализировать данные литературы о роли, оказываемой полиморфизмом генов интерлейкина-1 $\beta$  на развитие и течение геликобактериоза.

**Последние данные литературы.** В настоящее время ключевым вопросом геликобактериоза является возможность инфекции *H. pylori* индуцировать такие разные заболевания, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и рак желудка. Основой патогенеза геликобактериоза является воспаление слизистой оболочки желудка. В развитии любого воспалительного процесса, а также в его исходе важную (если не главную) роль играет равновесие продукции, экспрессии и ингибиции синтеза белков семейства интерлейкина-1. Сегодня доказано, что различный уровень выработки интерлейкина-1 связан с наличием определенных аллелей.

**Заключение.** Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 оказывает существенное влияние на течение, исход и в конечном итоге на лечение инфекции *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** интерлейкин-1, полиморфизм, язвенная болезнь, рак желудка, *H. pylori*, эрадикация.

**The aim of review.** To analyze literature data on the role of genetic polymorphism of interleukin-1 $\beta$  in development and course of *H. pylori* infection.

**Recent literature data.** Now a key question of *H. pylori* infection is the potential of the microorganism to induce such diverse diseases, as duodenal peptic ulcer and stomach cancer. A basis of *H. pylori* infection pathogenesis is inflammation of the stomach mucosa. In development of any inflammatory process, and also in its outcome the balance of production, expression and inhibition of synthesis of interleukin-1 protein family plays important (if not the main) role. Today it is proved, that the various levels of interleukin-1 production are related to the presence of certain alleles.

**Conclusion.** Genetic polymorphism of interleukin-1 family has essential effect on course, outcomes and finally on the treatment of *Helicobacter pylori* infection.

**Key words:** interleukin-1, polymorphism, peptic ulcer, stomach cancer, *H. pylori*, eradication.

Язвенная болезнь (ЯБ) с современных позиций рассматривается как полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание. Этиологические факторы ЯБ много раз пересматривались и уточнялись. За длительный период исследования разными учеными были предложены лаконичные и актуальные для своего времени формулировки, определяющие этиологию язвенной болезни. В частности: К. Шварц «Нет кислоты — нет язвы» (1910 г.), Д. Грахам «Нет *H. pylori* — нет язвы» (1989 г.),

Г.Н. Титгат «Нет *H. pylori* — нет *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни» (1995 г.), последняя из них сохраняет актуальность и по сей день.

*H. pylori* обнаруживается в 90–95% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и в 70–85% случаев язвенной болезни желудка (ЯБЖ) [7]. По данным на 2003 г., распространенность и заболеваемость язвенной болезнью среди населения РФ составили 1 807 935 и 164 798 соответственно (на 100 000 населения — 1260,3 и 114,9) [3].

Геликобактериоз относится к так называемым медленным инфекциям и только у 20% инфицированных людей развивается язвенная болезнь или рак желудка [26]. Механизм язвобразования при инфицировании *H. pylori* неоднократно пересматривался. Прежде считалось, что *H. pylori* снижает защитные свойства *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), большинство исследователей в настоящее время стали рассматривать воспаление, вызванное *H. pylori*, как начальный этап в сложном каскаде нарушений секреторной функции желудка.

Первый неиммунологический барьер, с которым сталкивается любая инфекция, это желудочная секреция. Почти у всех позвоночных животных соляная кислота синтезируется в верхних отделах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), и этот физиологический процесс, без сомнений, является основой выживания.

Способность производить кислоту позволила позвоночным животным использовать в пищу более сложные компоненты, но в первую очередь это защита от микроорганизмов, которые попадают в организм *per os*. Очевидно, что уровень кислотности, равный или меньше 4, очень важен для хозяина, поскольку повышение внутрижелудочного рН способствует быстрому бактериальному росту и обсеменению СОЖ [46]. Возможно, самое важное последствие потери способности синтезировать достаточное количество соляной кислоты увеличивает риск развития рака желудка. Бесспорно, это состояние может развиваться спустя десятилетия после инфицирования на фоне прогрессирующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Поэтому изучение механизма, благодаря которому прогрессирует воспаление, вызванное *H. pylori*, позволит понять патогенез канцерогенеза. Известно, что воздействие инфекции на кислотную продукцию напрямую зависит от тяжести и топографии гастрита.

Естественной средой обитания *H. pylori* является СОЖ. Несмотря на то, что *H. pylori* хорошо защищена, для выживания в кислой среде наиболее комфортными условиями для нее является рН от 7 до 9. В экспериментах *in vitro* было доказано, что колонизация бактериями отмечается в среде с кислотностью, равной 8. Сама бактериальная клетка окружена содержащим уреазу гликокаликсом, функция которого состоит в образовании углекислого газа и аммиака, нейтрализующих соляную кислоту желудочного сока, и таким образом создается локальная среда с рН 7,0, благоприятная для жизнедеятельности микроорганизма [13].

Отмечено, что при снижении желудочной секреции происходит колонизация более широкой ниши, чем при нормальной кислотности. Также перемещению *H. pylori* в другие отделы желудка могут способствовать различные факторы, в

числе которых и терапия ингибиторами протонной помпы, если препараты этого ряда используются на фоне инфекции *H. pylori*.

Известно, что в желудке имеются две функциональные зоны: более «кислая» — тело (за счет нахождения в ней париетальных клеток, синтезирующих соляную кислоту) и менее «кислая» — антральная часть, где в СОЖ, в средней зоне пилорических желез, находится большое количество G-клеток. Антральные G-клетки образуют преимущественно биологически наиболее активную 17-аминокислотную молекулу гастрина.

Исходя из сказанного, становится очевидным, что бактерия прежде всего колонизирует СОЖ антрального отдела. Адгезированные в СОЖ *H. pylori* вызывают хронический активный гастрит, сопровождающийся гипергастринемией, который, в свою очередь, через стимуляцию париетальных клеток вызывает гиперхлоридрию. В результате происходит ацидификация проксимальных отделов *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) с дальнейшим развитием желудочной метаплазии ее слизистой оболочки и с колонизацией метаплазированного желудочного эпителия *H. pylori*. В последующем у больного может развиться ЯБДПК. На этом патологический процесс может закончиться.

Общезвестно, что не только ЯБДПК ассоциирована с *H. pylori*, но и пангастрит и ЯБЖ, а также рак желудка, при которых доминирующую роль в патофизиологии болезни играет не гиперхлоридрия, а наоборот, гипо- и ахлоридрия при наличии выраженной атрофии СОЖ.

В настоящее время ключевым вопросом патофизиологии геликобактериоза является способность *H. pylori* вызывать взаимоисключающие заболевания, такие как ЯБДПК и рак желудка. Многие ученые пытались дать объяснение этому факту.

Большинство исследований посвящено изучению особенностей микроорганизма (например, факторам патогенности *H. pylori*), которые, безусловно, оказывают повреждающее действие, но эти исследования не отвечают на поставленный вопрос. 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» [1].

Основополагающую роль в патогенезе язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, играет ответная реакция макроорганизма на инфицирование. Как известно, в ответ на любую инфекцию в первую очередь происходит выработка различных провоспалительных цитокинов и факторов роста, запускающих каскад реакций внутри клетки. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу цитокинов, их выброс

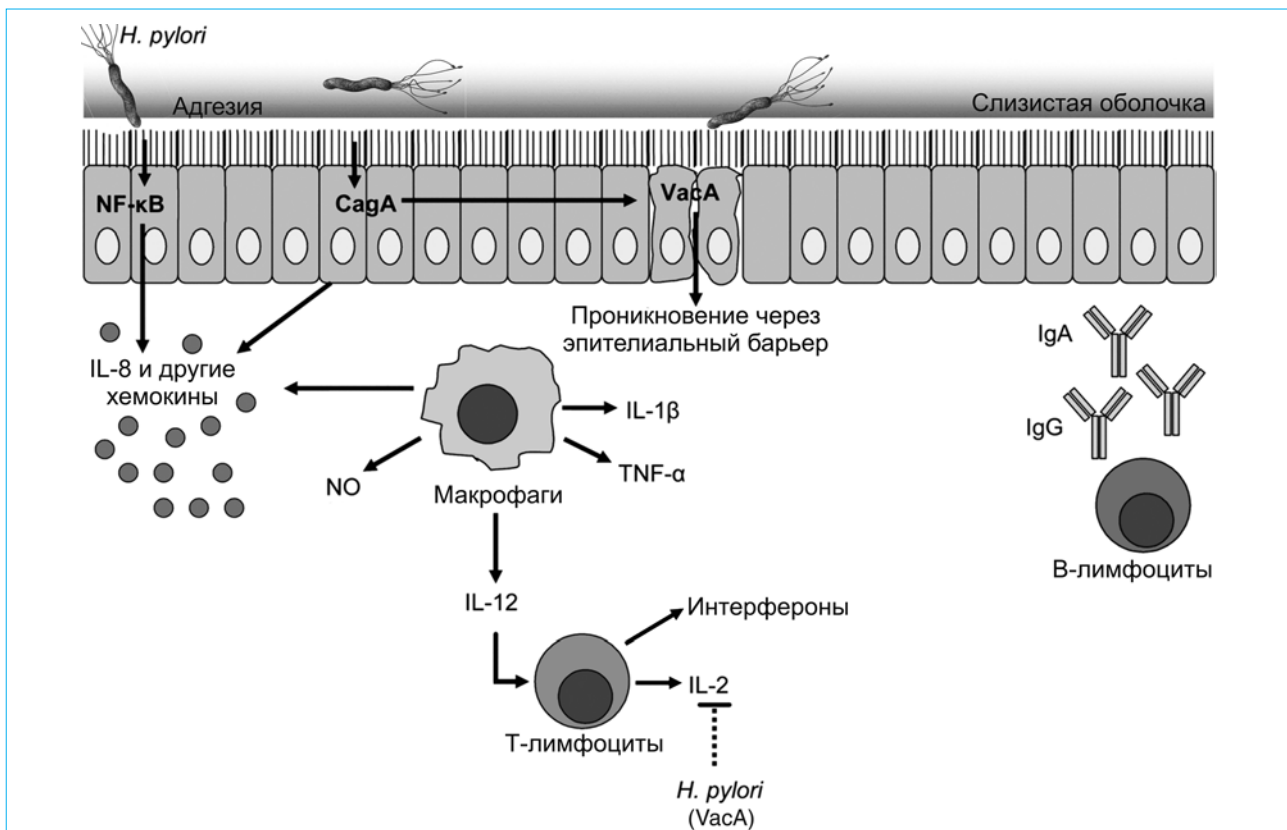


Рис. 1. Последовательность событий внутри клетки (по G.I. Perez-Perez и соавт. с изменениями [35]). NF-κB — ядерный фактор каппа В, Ig — иммуноглобулины

осуществляется в ответ на инфицирование, в частности *H. pylori* (рис. 1).

В самом начале при адгезии *H. pylori* на эпителиоциты происходит синтез интерлейкина-8 (IL-8), представляющего собой мощный цитокин, который активирует нейтрофилы. Между уровнем секреции IL-8 и степенью инфильтрации СОЖ нейтрофилами имеется прямая зависимость. *H. pylori* индуцирует также выработку макрофагами TNF-α, интерлейкина-1β (IL-1β) и IL-6 [34].

К настоящему моменту большое количество исследований посвящается изучению свойств и функций цитокиновой сети. Накоплены данные о содержании отдельных цитокинов в сыворотке крови и СОЖ, изучается влияние экспересии цитокинов на развитие и прогрессирование патологических процессов при заболеваниях ЖКТ [4, 8, 9, 11, 32].

Сегодня известно более 100 цитокинов. Они подразделяются на ряд семейств в зависимости от их клеточного происхождения (лимфокины, монокины), преимущественного пути развития эффекторных механизмов иммунного ответа (провоспалительные и противовоспалительные), от инициации хемотаксиса (хемотоксины), регуляции роста и дифференцировки клеток (колониестимулирующие и ростовые факторы) [4, 5].

*Интерлейкин-1* (IL-1) был открыт в 1972 г., когда было показано, что фитогемагглютинин или липополисахарид в культуре прилипающих клеток способствуют выделению фактора, стимулирующего пролиферацию лимфоцитов. Международный комитет экспертов по лимфокинам (1979) переименовал группу биологически активных молекул, известных уже с 1940 г. как лимфоцитактивирующий фактор и эндогенный пироген, в интерлейкин-1 (рис. 2).

IL-1 — это цитокин с фиброгенетическими и провоспалительными свойствами. Наиболее важные члены семейства IL-1 — IL-1α, IL-1β и их естественный ингибитор, антагонист рецепторов интерлейкина-1. Биологические эффекты IL-1β реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором интерлейкина-1. IL-1 является одним из самых древних в эволюционном плане факторов, обеспечивающих эффективную защиту организма в ответ на проникновение разнообразных инфекционных агентов.

IL-1β — 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.). IL-1β — классический провоспалительный цитокин. Локальные эффекты — активация

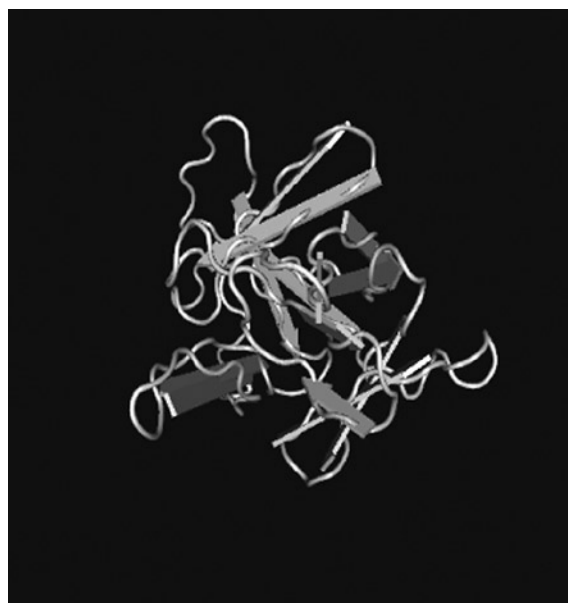


Рис. 2. Пространственная ленточная модель IL-1 $\beta$ . Стрелки указывают на карбоксил-терминальный конец цепи

Т-лимфоцитов и макрофагов, усиление синтеза острофазных белков, других цитокинов. К числу системных эффектов, реализующихся посредством активации гипоталамического центра терморегуляции, относятся лихорадка и другие проявления острого воспаления. Системному накоплению цитокинов препятствует высокая скорость выведения их через почки, как правило, подчиненная закону 2-этапной кинетики. При этом основная масса цитокинов выводится во время первого этапа, обычно реализуемого в течение нескольких минут. К примеру, для IL-1 $\beta$  период полувыведения быстрой составляющей составляет 1,9 мин, медленной — 41 мин [2].

### Влияние IL-1 $\beta$ на кислотную продукцию

В исследовании К.Е. McColl и соавт. выявлено, что если в теле желудка имеется выраженное воспаление, способность организма отвечать на гипергастринемию сильно уменьшена. То есть при сильно выраженном воспалении в антральном отделе желудка уменьшается способность к кислотной продукции. Первоначально это происходит из-за функционального ингибирования париетальных клеток — или самой *H. pylori*, или, что более вероятно, из-за воздействия провоспалительных цитокинов [33].

Ингибирующая способность IL-1 $\beta$  на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно. I.L. Beales и J. Calam [12] доказали, что в культуре париетальных клеток кролика имеется

множество путей осуществления кислотного ингибирования. E. Saperas и соавт. установили, что ингибирующий эффект IL-1 $\beta$  реализуется через стимуляцию синтеза простагландина E2, который сам тоже является сильным ингибитором соляной кислоты [41, 42]. Та же группа ученых в своей следующей работе показала, что ингибирующий эффект IL-1 $\beta$  у крыс реализуется через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном (околожелудочковом) ядре [40].

Прямое ингибирующее действие на кислотообразование, как полагают W. Schepp и соавт., может осуществляться через особые рецепторы IL-1 $\beta$  на париетальных клетках [43]. В дальнейшем в многочисленных работах было показано, что IL-1 $\beta$  является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [12, 18, 19, 37, 45, 47]. Так, в одном из исследований M.M. Wolfe и D.J. Nompoggi оценили, что антисекреторный эффект IL-1 $\beta$  в 100 раз мощнее, чем у простагландина E2 и ингибитора протонной помпы омепразола, и в 6000 раз — чем у циметидина [47].

Таким образом, становится ясным, что IL-1 $\beta$  имеет ряд биологических эффектов, которые характеризуют его в качестве одного из самых важных цитокинов в патофизиологии геликобактериоза. Его провоспалительные свойства способствуют защите против различных микроорганизмов, а антисекреторный и цитопротективный эффекты содействуют лечению при инфицировании [39]. Наиболее демонстративным является исследование M. Takashima и соавт. на модели монгольской песчанки, в ходе которого было установлено, что после инфицирования *H. pylori* возникает гипергастринемия и по прошествии 6 и 12 нед у животных кислотная продукция оказывается сниженной, что сопровождается повышением уровня IL-1 $\beta$  в СОЖ. После проведения инъекции рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина-1 человека показатели сывороточного гастринина и кислотность желудка возвращаются к норме [44]. При хронических рецидивирующих заболеваниях органов пищеварения на ранних сроках обострения часто наблюдается повышение концентрации IL-1 $\beta$  [10]. Ряд авторов показали, что *in vitro* при контакте IL-1 $\beta$  с G-клетками желудка собак и крыс отмечается секреция гастрина [14, 27].

В развитии любого воспалительного процесса, а также в его исходе главную роль играет равновесие продукции, экспрессии и ингибции синтеза белков семейства IL-1. До выявления ассоциаций повышенной выработки IL-1 с определенными аллелями было известно, что у ряда обследуемых обнаруживается более высокий уровень IL-1. Давно доказано, что интенсивность и продолжи-

тельность воспалительного процесса у разных лиц может различаться. У одних пациентов он протекает агрессивно, с высокими значениями лихорадки, у других, напротив, хронически, не сопровождаясь системными изменениями [2].

### Понятие о полиморфизме генов и полиморфизм IL-1 $\beta$

С развитием молекулярной генетики стало очевидным, что предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, эффективность и безопасность их лечения в значительной степени определяются специфичным набором полиморфных вариантов генов. Так и фармакогенетика язвенной болезни в последние годы приобретает все большее значение.

Известно, что каждый ген расположен в одной из 23 пар хромосом. Две аллели могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Полиморфизм представляет варианты аллелей, которые встречаются относительно часто среди популяции и в целом связаны с отклонениями в экспрессии или функции ферментов. **Генетический полиморфизм** — это нуклеотидные вариации в определенном участке геномной последовательности, включая вставки, делеции, **однонуклеотидные делеции (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), составляющие до 90% всех вариаций генома** (рис. 3).

Гены, кодирующие IL-1 $\beta$ , локализованы на хромосоме 2q13-21. Ген IL-1 $\beta$  содержит 22 экзона, 20 из них альтернативные (т. е. имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы IL-1 $\beta$  в позициях -511, -31 и +3953, которые представляют замены единственного нуклеотида. Анализ транскрипционной активности показал, что в позиции -511 цитозин заменяется на тимин (C→T), а в позиции -31 тимин заменяется на цитозин (T→C).

Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1 $\beta$  являются высокопродуцирующими. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1 $\beta$ , продуцируется соответственно в 4 или 2 раза больше этого цитокина, чем у лиц гомозиготных по немутантному аллелю этого гена.

Можно предположить, что резкий ответ на инфицирование *H. pylori* в виде выброса провоспалительных цитокинов выгоден для макроорганизма. Однако, к сожалению, при наличии полиморфного варианта IL-1 $\beta$  эта попытка обречена на провал, поскольку происходит еще большее ингибирование кислотной продукции и, естественно, расширяется колонизация *H. pylori* с дальнейшим прогрессированием воспалительных изменений в теле желудка. Кислотная продукция уменьшается, со временем происходит потеря желез, т. е. начинается атрофия СОЖ. Очевидно, что этот порочный круг в конечном итоге достигнет своей цели по очень высокой цене для пациента. Ведь хорошо известно, чем выше уровень воспаления, атрофии или кишечной метаплазии, тем меньшее количество *H. pylori* можно обнаружить. Действительно, к тому времени, когда разовьется рак желудка, выявить *H. pylori* чрезвычайно сложно.

Конечно, нельзя объяснить прогрессирование атрофии и канцерогенез некардиального рака желудка только наличием полиморфного варианта IL-1 $\beta$  на фоне инфицирования *H. pylori*, так как важными факторами остаются пол пациента, возраст, диета, образ жизни, курение, влияние прочих факторов окружающей среды и, безусловно, наследственность. И пока провоспалительные цитокины макроорганизма и *H. pylori* вступают во взаимодействие, другие факторы часто могут привести к развитию рака, даже после успешно проведенной эрадикационной терапии. Т. Furuta и соавт. считают, что наличия одних лишь полиморфизмов недостаточно, чтобы оценить риск возникновения последнего, и они предлагают изу-

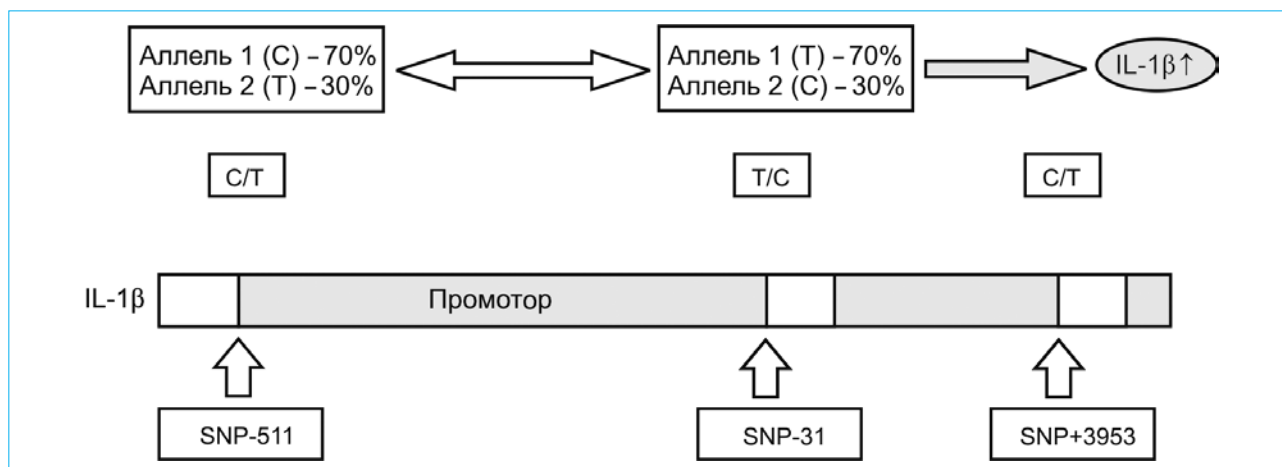


Рис. 3. Схематическое изображение полиморфизма IL-1 $\beta$  (по R. Rad и соавт. [38])

Связь повышенного риска развития рака желудка и провоспалительного полиморфизма IL-1 $\beta$ 

Этническая выборка	Количество пациентов	Анализируемый генотип	Результаты полиморфизма	Дизайн, авторы
Китай, азиаты	86 случаев рака, 169 здоровых добровольцев	-511 T/T	Высокий риск развития рака желудка	Случай—контроль [49]
Китай, азиаты	500 больных с <i>H. pylori</i> , 500 здоровых	-511 T/T	Хронический атрофический гастрит	Случай—контроль [28]
Китай, азиаты	663 здоровых добровольца, из них 411 с <i>H. pylori</i> , 252 без <i>H. pylori</i>	-511 T/T	Восприимчивость к инфекции <i>H. pylori</i>	Случай—контроль [16]
США, европеоиды	393 больных раком желудка, 430 контроль	-31 C/T	Риск развития рака желудка (OR = 3,1)	Случай—контроль [18]
США, европеоиды	188 больных раком желудка, 210 контроль	-511 T	Высокий риск развития рака желудка (OR = 2,8)	Случай—контроль [20]
Португалия, европеоиды	152 больных раком желудка, 218 контроль	-511 T/C	Высокий риск развития рака желудка (OR = 9,0)	Случай—контроль [30]
Португалия, европеоиды	221 больной хроническим гастритом, 222 больных с карциномой	-511 T/T	Высокий риск развития рака желудка (OR = 3,3)	Проспективное [22]
Германия, европеоиды	207 больных с <i>H. pylori</i> , 535 больных без <i>H. pylori</i>	-511 T/T	Ассоциация с выраженностью атрофического гастрита	Проспективное [38]
Испания, мексиканцы	33 случая рака, 25 контроль	-31 C/C	Высокий риск развития рака желудка (OR = 7,63)	Случай—контроль [25]
Китай, азиаты	142 случая рака, 164 контроль	-511 T/T	Нет различий между группами в риске развития рака	Случай—контроль [13]
Корея, азиаты	190 больных раком желудка, 117 больных ЯБДПК, 172 контроль	-31 C/C	Недостаточная ассоциация с риском развития ЯБДПК и рака	Случай—контроль [29]
Вьетнам, Таиланд, азиаты	646 пациентов с различными гастроэнтерологическими жалобами	-511 T/T	Нет ассоциации с риском развития атрофического гастрита	Проспективное [31]
Финляндия, европеоиды	112 больных с аденокарциномой, 208 контроль	-511 T/T -511 C/C	Ассоциация с раком не доказана	Случай—контроль [21]

чать экологические факторы в различных этнических группах и географических областях [24].

В последнее время проводились многочисленные исследования для поиска генетических факторов, связанных с разными фенотипами геликобактериоза. Анализ материалов отечественной и зарубежной литературы показал, что большинством авторов обращалось внимание на полиморфизм генов преимущественно в контексте онкологической предрасположенности (влияние наличия полиморфизма гена IL-1 $\beta$ -31 или -511 на развитие атрофии СОЖ с последующим развитием рака желудка).

Так, Е.М. Ел-Омар и соавт. изучали корреляцию гипохлоргидрии и желудочной атрофии с полиморфизмом IL-1 $\beta$  у шотландцев, родственников больных раком желудка. Было выявлено, что при наличии полиморфных вариантов IL-1 $\beta$ -511/-31 значительно увеличивается риск этих изменений [18]. Для подтверждения полученных данных проводилось исследование «случай—контроль» у жителей Польши, включавшее

366 больных раком желудка и 429 здоровых добровольцев. Изучались аналогичные гены-кандидаты. Также была установлена высокая ассоциация между раком желудка и наличием полиморфизма IL-1 $\beta$ -511/-31 [19]. Эти же авторы в 2001 г. подтвердили свои начальные наблюдения относительно жителей США-европеоидов в исследовании «случай—контроль» [17].

J.C. Machado и соавт. (Португалия) доказали, что полиморфные аллели IL-1 $\beta$  влияют на канцерогенез некардиального рака желудка [30].

В ходе исследования, проведенного в Польше и Шотландии у *H. pylori* инфицированных пациентов с IL-1 $\beta$ -31C/C или с IL-1 $\beta$ -511T/T, было отмечено 2–3-кратное увеличение риска развития атрофии СОЖ и рака желудка [19, 20].

При изучении популяции в Португалии и Японии ученые также показали выраженную ассоциацию между полиморфизмами IL-1 $\beta$  и высоким риском развития рака желудка [22].

Это же было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Китае и на Тайване [15, 49].

Напротив, встречаются работы, в которых сообщается о недостаточной взаимосвязи между полиморфизмом IL-1 $\beta$  и раком желудка. S.G. Lee и соавт. (Корея) не выявили такой ассоциации [29]. N. Matsukura и соавт. обнаружили этнические отличия при оценке ассоциации между полиморфизмом IL-1 $\beta$  и атрофией желудка [31]. В том же сообщении не указано на какую-либо взаимосвязь между полиморфизмом IL-1 $\beta$  и риском желудочной атрофии у тайских и у вьетнамских пациентов.

Связь повышенного риска развития рака желудка и провоспалительного полиморфизма IL-1 $\beta$  была подтверждена во многих исследованиях по всему миру. Такое независимое подтверждение из разных регионов увеличивает значимость роли полиморфизма IL-1 $\beta$  при геликобактериозе [48] (см. таблицу). И только в течение последних десяти лет стали проводиться исследования, посвященные влиянию полиморфизма генов на развитие и течение язвенной болезни.

Сведения о роли различных видов полиморфизма IL-1 $\beta$  в отношении высокого риска развития язвенной болезни желудка и ДПК крайне разноречивы. Существует мнение, что повышение IL-1 $\beta$  в СОЖ может иметь отношение к рецидивированию ЯБ. Одним из механизмов язвообразования рассматривается окклюзия микроциркуляторного русла и ишемия за счет активации простагландинов и тромбоксана с последующей гипоксией и повреждением клеток.

E. Garza-Gonzalez и соавт. полагают, что полиморфизм генов IL-1 $\beta$  в дополнение к бактериальному фактору и влиянию внешней среды играет ключевую роль в развитии язвенной болезни. Так, в исследовании «случай—контроль», проведенном на европейцах из Испании, включавшем 131 больного с ЯБДПК и 105 здоровых, была

выявлена ассоциация между наличием полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$ -511/-31 (OR = 3,22; 95% CI 1,09–9,47) и риском развития ЯБДПК [25].

T. Furuta и соавт. продемонстрировали, что полиморфизм гена IL-1 $\beta$ -511 влияет на результаты антигеликобактерной терапии: при наличии T-аллеля процент эрадикации выше [23, 24].

Мы изучали эффективность эрадикации при наличии полиморфных вариантов IL-1 $\beta$ . 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 противогеликобактерной терапии первой линии при наличии T-аллеля эффективность эрадикации составила 100% [6].

## Заключение

Согласно данным литературы IL-1 $\beta$  является сильным естественным ингибитором кислотной продукции. Высокий уровень IL-1 $\beta$  после инфицирования может увеличивать воспаление и приводить к прогрессированию атрофии с дальнейшим развитием некардиального рака желудка. Полиморфизм IL-1 $\beta$  играет роль в фенотипическом выражении геликобактериоза. Остается спорной ассоциация между полиморфизмом IL-1 $\beta$  и риском возникновения рака. В отсутствие семейной наследственности полиморфизм IL-1 $\beta$  может помочь в выделении соответствующих групп риска. Наличие провоспалительного T-аллеля оказывает положительное влияние на эффективность эрадикационной терапии, что может быть использовано для выделения групп риска и целенаправленного лечения.

## Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
2. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 5. — С. 10–12.
3. Гусейнзаде М.Г. Клинико-экономическое и фармако-эпидемиологическое обоснование оптимизации диагностики и фармакотерапии больных язвенной болезнью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 38 с.
4. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии: в 3 т. / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — Т. 3. Болезни печени и билиарной системы. — М., 2002. — 363 с.
5. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 // Врач. практик. — 2001. — № 2. — С. 94–98.
6. Оганесян Т.С., Маев И.В., Момыналиев К.Т. и др. Влияние полиморфизма IL-1 $\beta$ -511 на эффективность эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5 (прил. 30). — С. 615.
7. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. — М., 2005. — 30 с.
8. Стасенко А.А., Скумс А.В., Дронов А.И. Содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови и протоковой желчи у больных с обтурационной желтухой различного генеза // Клин. хир. — 2002. — № 3. — С. 21–23.
9. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения // Тер. арх. — 2003. — № 2. — С. 7–9.
10. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анархасис, 2003. — 96 с.
11. Bahr M.J. et al. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Liver Int. — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 420–425.
12. Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 227–234.
13. Bell G.D. Clinical practice-breath // Br. Med. Bull. — 1998. — Vol. 54. — P. 187–193.

14. *Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 345–351.
15. *Chen A., Li C.N., Hsu P.I.* et al. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 203–211.
16. *Chun Li* et al. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – Vol. 22, N 2. – P. 234–239.
17. *El-Omar E.M.* The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 743–747.
18. *El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H.* et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // *Nature*. – 2000. – Vol. 404 (6776). – P. 398–402.
19. *El-Omar E.M., Chow W.H., Gammon M.D.* et al. Pro-inflammatory genotypes of IL-1beta, TNF-alpha and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or oesophageal adenocarcinoma // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, N 5 (suppl. 1). – P. 86.
20. *El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D.* et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 1193–1201.
21. *Farin Kamangar* et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland) // *Cancer Causes Control*. – 2006. – Vol. 17. – P. 117–125.
22. *Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P.* et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 1680–1687.
23. *Furuta T., El-Omar E.M., Xiao F.* et al. Interleukin 1β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 92–105.
24. *Furuta T., Shirai N., Sugimoto M.* Controversy in polymorphisms of interleukin-1β in gastric cancer risks // *J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 501–503.
25. *Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F.J., El-Omar E.* et al. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 114. – P. 237–241.
26. *Go M.F.* Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 3–15.
27. *Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S.* et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 production in *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 1793–1803.
28. *Jyh-Ming Liou* et al. IL-1β-511 polymorphism is associated with increased host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in Chinese // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12. – P. 142–149.
29. *Lee S.G., Kim B., Choi W.* et al. Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (IL-1B -31 C/+ and IL-1RN \*2/\*2) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population // *Cytokine*. – 2003. – Vol. 21. – P. 167–167.
30. *Machado J.C., Pharoah P., Sousa S.* Interleukin-1β and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 4. – P. 823–829.
31. *Matsukura N., Yamada S., Kato S.* et al. Genetic differences in interleukin-1β polymorphisms among four Asian populations: an analysis of the Asian paradox between *H. pylori* infection and gastric cancer incidence // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 22. – P. 47–55.
32. *McAlindon M.E., Mahida I.R.* Cytokines and gut // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1045–1050.
33. *McCull K.E., El-Omar E., Gillen D.* *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 687–703.
34. *Normark S., Nilsson C., Normark B.H., Hornef M.W.* Persistent infection with *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer // *Adv. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 90. – P. 63–89.
35. *Perez-Perez G.I., Garza-Gonzalez E.* et al. Role of cytokine polymorphisms in the risk of distal gastric cancer // *Developm. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2005. – Vol. 14. – P. 1869–1873.
36. *Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I.* Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2006. – Vol. 110, N 3. – P. 305–314.
37. *Prinz C., Neumayer N., Mahr S.* et al. Functional impairment of rat enterochromaffin-like cells by interleukin 1 beta // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 364–375.
38. *Rad R., Dossumbekova A., Neu B.* et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1082–1089.
39. *Robert A., Olafsson A.S., Lancaster C.* et al. Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE2 synthesis by the stomach, and retards gastric emptying // *Life Sci.* – 1991. – Vol. 48. – P. 123–134.
40. *Saperas E., Tache Y.* Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 52. – P. 785–792.
41. *Saperas E., Yang H., Rivier C.* et al. Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 1599–1606.
42. *Saperas E., Yang H., Tache Y.* Interleukin-1 beta acts at hypothalamic sites to inhibit gastric acid secretion in rats // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 414–418.
43. *Schepp W., Dehne K., Herrmuth H.* et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1094–1105.
44. *Takashima M., Furuta T., Hanai H.* et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 765–773.
45. *Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K.* et al. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 261. – P. 559–564.
46. *Williams C.* Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 511–521.
47. *Wolfe M.M., Nompleggi D.J.* Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 102. – P. 2177–2178.
48. *Zambon C.F., Basso D., Navaglia F.* et al. Increased risk of non cardia gastric cancer associated with pro-inflammatory cytokine gene polymorphism // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 382–383.
49. *Zeng Z.R., Hu P.J., Hu S.* et al. Association of interleukin IL-1β gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1684–1689.