

## ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: gazken@rambler.ru*

На современном этапе язвенная болезнь у детей рассматривается как хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, реализующееся в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов. Ее формирование, как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке происходит в результате возникающих изменений в соотношении местных факторов «защиты» и «агрессии». Наследственная предрасположенность является одной из важнейших причин развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, а НР-инфекцию можно рассматривать как один из важных, действующих преимущественно местно, но не единственным этиологическим фактором недуга. В патогенезе существенная роль принадлежит иммунному воспалению, характеризующемуся повышением содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов. Согласно современным представлениям, изучение оси: цитокин – гены модификаторы, является основополагающим для понимания иммунных механизмов развития язвенной болезни у детей.

Ключевые слова: язвенная болезнь, дети, цитокины, гены цитокинов, *Helicobacter pylori*.

## PEPTIC ULCER DISEASE IN CHILDREN: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Ikhsanov S.D., Sergienko D.F.

*FGBOU HE "Astrakhan State Medical University" of Ministry of Health of Russia Astrakhan, e-mail: gazken@rambler.ru*

At the present stage of peptic ulcer in children is seen as a chronic relapsing disease in etiologicheskoe, is realized as a result of the interaction of exogenous and endogenous factors. Its formation, in the stomach and in the duodenum is the result of changes occurring in the ratio of local factors "protection" and "aggression". Hereditary predisposition is one of the most important causes of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, and HP-infection can be considered as one of the most important operating mainly locally, but not the only causative factor in the disease. In the pathogenesis of sous-essential role belongs immune inflammation is characterized by increased content of pro- and anti-inflammatory interleukins. According to modern concepts, the study axis cytokine – modifier genes, is fundamental to the understanding of the immune mechanisms of the development of peptic ulcer disease in children.

Keywords: pepticulcer disease, children, cytokines, cytokine genes, *Helicobacter pylori*.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки является одной из важных медицинских и социальных проблем современного общества, что связано с высоким уровнем распространенности, особенностей клинического течения, высокого риска ранней манифестации и инвалидизации, возможностью опасных для жизни осложнений, снижением эффективности лечения и нарушением качества жизни больных [2,16,23]. Согласно современным представлениям, язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, реализующееся в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов. Однако внутренние факторы являются ведущими в развитии данного недуга, а именно: наследственная предрасположенность, тип нервной и эндокринной систем [17]. За длительную историю изучения язвенной болезни было предложено много теорий её возникновения. При этом каждая из них представляла собой один из этапов изучения анатомо-физиологических и нейро-гуморальных механизмов пищеварения.

Установлено, что при воздействии экзогенных неблагоприятных факторов, таких как инфицирование *Helicobacter pylori* (H.p.), постоянная погрешность в питании, воздействие острых и хронических стрессов, а также воздействие вредных привычек, реализуется наследственная предрасположенность к развитию эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. Генетическая предрасположенность является одной из доминирующих причин формирования язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. На сегодняшний день выявлены генетические предикторы, наличие которых способствует возникновению деструктивно-воспалительных заболеваний ЖКТ. К важнейшим из них относятся: наследственно обусловленное увеличение массы обкладочных клеток и их гиперчувствительность к гастрину, повышение образования пепсиногена-1, врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи, недостаточность выработки секретируемого IgA и простагландинов, а также первая группа крови и наличие HLA-антигенов B5, B15, B35 [9].

Среди экзогенных факторов выделяют так называемые «фоновые» ситуации, нередко сопровождающие жизнь ребенка: нервно-эмоциональное напряжение, нарушение режима дня и питания, злоупотребление продуктами, содержащими красители и консерванты, доминирование в рационе питания рафинированных продуктов, не обладающих достаточной буферной способностью, плохое пережевывание пищи и т.д. [14]. Большое значение имеет несбалансированное потребление витаминов и микроэлементов с пищей. Помимо вышеперечисленного, негативное влияние на состояние слизистой желудка оказывает длительный прием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков тетрациклинового ряда, салицилатов и сульфаниламидов [14]. Немаловажное значение играют такие этиологические факторы, как снижение иммунологической реактивности организма ребенка после острых вирусных инфекций и на фоне хронических, в частности, глистных инвазий [10,12,21]. В настоящее время, по мнению большинства отечественных и иностранных авторов, важнейшую этиологическую роль в развитии и течении язвенной болезни играет инфекция *Helicobacter pylori*, открытая в 1983 году австралийскими исследователями Р. Уорреном и Б. Маршаллом. H.p. представляет собой грамотрицательную анаэробную бактерию. Установлено, что H.p. могут стимулировать как местные, так и системные защитные реакции организма. Лейкоциты и макрофаги фагоцитируют H.p. с образованием IgA, IgG, IgM-антигенов, активирующих комплемент и систему цитокинов. В результате этого в слизистой оболочке возникает нейтрофильная инфильтрация [24]. При этом основное значение имеет интерлейкин-8, который, модулируя хемотаксис и высвобождение лизосомальных ферментов из лейкоцитов, направлен на нейтрализацию H.p. [13]. Однако активированные лейкоциты, стремясь проникнуть через

эпителий, повреждают межклеточные пространства. К тому же они выделяют ферменты и свободные радикалы кислорода, которые нарушают целостность эпителия и образуют поверхностный дефект. В свою очередь, Н.р. стимулирует апоптозы и усиливает гибель клеток по периферии язвенного дефекта. Таким образом, Н.р., препятствуя процессам репарации, вызывает развитие хронической язвы [24]. Вместе с тем роль Н.р. в формировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей остается неоднозначной и предметом многочисленных научных споров и дебатов. В первую очередь, это связано с тем, что далеко не каждый пациент, инфицированный Н.р., заболевает пептической язвенной болезнью, и более того, далеко не все случаи пептической язвенной болезни ассоциированы в детском возрасте с Н.р. Несмотря на многолетнюю антихеликобактерную терапию, распространенность язвенной болезни в нашей стране, как и в большинстве стран мира, не снижается, что противоречит утверждению о ведущей роли Н.р. в патогенезе язвенной болезни [9,19]. Даже апологеты инфекционной теории происхождения язвенной болезни вынуждены признать, что в некоторых случаях ни одним из достоверных методов идентификации *Helicobacter pylori*, даже при одновременном использовании двух-трех диагностических тестов, не удается обнаружить данный инфекционный агент в слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки у пациентов с ЯБ. Необходимо отметить, что число таких случаев неуклонно растет. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что язвенную болезнь необходимо рассматривать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание, а НР-инфекцию – как один из важных, действующих преимущественно местно, но далеко не единственным. Учитывая многофакторность язвенной болезни, что подтверждается многочисленными научными медицинскими работами, в настоящее время трудно представить развитие данной патологии среди детей, основываясь на одном каком-либо ульцирогенном факторе [10,12,21].

Известно, что в развитии язвенной болезни существенная роль принадлежит изменениям функциональной активности иммунной системы, реализуемой Т-и В-лимфоцитами, в частности, цитокинами. Цитокиновая сеть составляет наряду с нервной и гормональной самостоятельную систему регуляции функций организма. Являясь коммуникатором, осуществляющим связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами, служит для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [11,15]. Интерлейкинам принадлежит важная роль в развитии и хронизации заболеваний органов пищеварения у детей [6,13,24]. При патологических состояниях наблюдается резкое повышение значений одних интерлейкинов на фоне снижения показателей других [24]. Согласно литературным данным, в сыворотке крови у пациентов младше 18 лет с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта,

наблюдается цитокиновый дисбаланс, что является проявлением системного воспалительного процесса при данной патологии [6,13]. Обзор иммунологических исследований позволил резюмировать, что ЯБ у детей сопровождается повышением содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов в периферической крови, выраженным в различной степени в зависимости от варианта течения болезни, стадии воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. При этом изменения содержания цитокинов в крови детей с ЯБ характеризуются значимым повышением соотношений концентраций про- (ИЛ-1 $\beta$ , 8, 6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4) интерлейкинов. Максимальное повышение концентрации выявляется у детей с впервые выявленной язвенной болезнью [7].

Между тем цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных воспалительных, иммунных реакций в тканях. Можно полагать, что оценка особенностей изменения цитокинового профиля непосредственно в очаге воспаления более информативна для определения характера и направленности изменений иммунопатологических сдвигов.

При изучении локального воспалительного ответа у больных с ЯБ, ассоциированной с *H.p.*, было выявлено, что возбудитель стимулирует продукцию провоспалительного цитокина – интерлейкина 8 (ИЛ-8), как клетками желудочного эпителия, так активированными макрофагами. Данный интерлейкин представляет собой мощный цитокин, продуцируемый моноцитами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками. Он привлекает в очаг повреждения нейтрофилы и Т-лимфоциты, регулирует адгезию лейкоцитов. Важную роль в запуске и стимуляции продукции ИЛ-8 играет липополисахарид клеточной стенки *H.p.* При этом выявляется прямая корреляционная зависимость между нейтрофильной инфильтрацией слизистой желудка и уровнем секреции ИЛ-8. Активируя нейтрофилы, ИЛ-8 осуществляет их дегрануляцию, обеспечивая выброс лизосомальных ферментов, лейкотриенов и реактивных метаболитов кислорода, которые обладают повреждающим действием на слизистую оболочку. В свою очередь, активированные нейтрофилы начинают продуцировать ИЛ-8, что приводит к развитию «замкнутого круга воспаления» и дальнейшему усугублению имеющихся нарушений. Кроме того, выявлено, что, помимо хемотаксического действия на микрофаги, ИЛ-8 также стимулирует освобождение G-клетками гастрина, и, следовательно, способствует повышению кислотопродукции. *H. pylori* индуцирует также выработку макрофагами TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 [18,28].

Не менее важное место в ансамбле цитокиновой регуляции при ЯБ отводится ИЛ-1 $\beta$  [9]. Ингибирующая способность ИЛ-1 $\beta$  на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно. E. Saperas и соавторами установили, что ингибирующий эффект ИЛ-1 $\beta$

реализуется через стимуляцию синтеза простагландина E<sub>2</sub>, который является мощным ингибитором соляной кислоты [10,12]. Прямое ингибирующее действие на кислотообразование, как полагают W. Schepp и соавт., может осуществляться через рецепторы, комплементарные IL-1 $\beta$ , располагающиеся на париетальных клетках [31]. Согласно данным медицинской литературы, IL-1 $\beta$  является одним из лидирующих иммунологических факторов, способных ингибировать продукцию соляной кислоты [8,25,26,29,30,32]. Кроме того, активация интерлейкина-1 $\beta$  приводит к запуску каскада как про-, так и противовоспалительных цитокинов, что может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывая прямое повреждающее действие на клетки и ткани, индуцируя альтерацию, нарушение целостности сосудистой стенки, усиление и хронизацию воспалительного процесса [8]. Таким образом, резюмируя данные медицинской литературы, можно утверждать, что и местный иммунный ответ, так же как и системный, имеет провоспалительный характер. Из двух классов Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) при ЯБ доминирует Th-фенотип, который характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ . Одновременно происходит экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8+) с развитием в слизистой желудка иммунного воспаления. В конечном итоге образуется язвенный дефект в результате повышения агрессивности желудочного сока и ослабления факторов защиты слизистой желудка [19,20,22]. Однако в настоящее время остается дискуссионным вопрос, что является пусковым фактором развития язвенного дефекта: наличие патогенного микроба, способствующего изменению местного иммунитета, или, все-таки, причиной язвенной болезни является генетический полиморфизм, возникший в процессе онтогенеза, как процесс адаптации к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды организма. Несомненным остается тот факт, что «язва является местным выражением каких-то общих нарушений». Рассматривая патогенез язвенной болезни, нужно понимать, что ее формирование, как в слизистой желудка, так и в двенадцатиперстной кишке ассоциировано с дисбалансом местных факторов «защиты» и «агрессии». При этом роль *H.pylori* в возникновении и прогрессировании данного недуга далеко неоднозначна.

В настоящее время происходит перенос внимания с иммунных на иммуногенетические основы заболеваний, при этом язвенная болезнь не является исключением. В последнее десятилетие появились данные о том, что не столько свойства бактерии определяют развитие реактивных изменений слизистой оболочки желудка, сколько генетические факторы, в частности, гены иммунного воспаления, координирующие направление и выраженность иммунологических реакций. Влияние полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (кодирующего IL-1 $\beta$ ) и IL1RN (антагонист рецептора IL-1 $\beta$ ) на характер иммунного

воспаления представлен следующим образом: носительство диких аллелей генов ассоциировано с умеренной продукцией соответствующих белков; в то время как у носителей мутантных аллелей имеет место генетически обусловленный перевес в сторону повышенной продукции IL-1 $\beta$  и развитие выраженного иммунного воспаления.

Немаловажное значение в системе иммунного реагирования при ЯБ имеют полиморфизмы генов IL-1RA (антагонист рецептора IL-1). Доказано, что у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1RA воспалительный ответ более континуозный, что может являться причиной хронизации воспаления [4, 27, 33]. Известно, что уровень IL-1RA в плазме крови зависит и совместно регулируется генами IL-1 $\beta$  и IL1RN, а носительство IL1RN\*2 ответственно за повышенный уровень как циркулирующего IL-1RA, так и IL-1 $\beta$ , увеличенная активация экспрессии и продукции которого является следствием сверхвыработки IL-1RA [4, 27]. Согласно этой версии, при реализации воспалительного ответа у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL-1RA количество антагониста рецептора IL-1 больше, чем необходимо для адекватной реализации воспаления, что вызывает компенсаторное увеличение синтеза IL-1 $\beta$ . При этом и IL-1RA в ответ начинает вырабатываться в большем количестве. Таким образом, носительство сочетаний генов IL1B и IL1RN, определяющих перевес в сторону выработки IL-1RA, приводит к более продолжительному воспалительному ответу [27]. Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1 $\beta$  при язвенной болезни являются высокопродуцирующими. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1 $\beta$ , происходит увеличение синтеза данного цитокина в 2–4 раза выше, чем у пациентов, носителей дикого аллеля в гомозиготном состоянии [33]. Можно предположить, что высокие показатели провоспалительных цитокинов выгодны для макроорганизма. Однако при наличии полиморфного варианта IL-1 $\beta$  происходит еще большее ингибирование кислотной продукции с дальнейшей колонизацией *H. pylori* и прогрессированием воспалительных изменений в теле желудка. При этом происходит снижение уровня кислотной продукции и со временем – потеря желез, то есть начинается атрофия слизистой оболочки желудка [8]. Необходимо отметить, что иммуногенетические аспекты этиопатогенеза язвенной болезни освещены преимущественно у лиц старше 18 лет. В то же время, невозможно поставить знак равенства между теми генно-фенотипическими ассоциациями, выявленными у взрослых больных с язвенной болезнью и детьми. Это обусловлено, прежде всего, «функциональной незрелостью» иммунных механизмов в детском возрасте, а также наличием так называемых «критических периодов развития иммунитета», когда возможна неадекватная реакция организма в ответ на типичное воспаление и отсутствие полной реализации фенотипического проявления изучаемого

генетического полиморфизма на реализацию и течение заболевания. Таким образом, исследование генов-медиаторов иммунного воспаления, при деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной зоны у детей, является одной из приоритетных задач в раскрытии патогенетических аспектов развития и течения ЯБ, а также в целях выявления генетических факторов риска осложнений заболевания.

### **Заключение**

На сегодняшний день ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой системное мультифакториальное заболевание с полигенным вариантом наследования, при этом НР-инфекцию можно рассматривать как один из важных, но действующих преимущественно местно факторов патогенеза язвенной болезни, и как индикатор риска ее рецидива. В то же время изучение генетических основ иммунного реагирования при язвенной болезни у детей, в частности, полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО $\alpha$  позволяют расширить этиопатогенетические представления о заболевании и выявить генетические факторы риска определенных осложнений.

### **Список литературы**

1. Анализ структуры заболеваемости язвенной болезнью [электронный ресурс]. – Режим доступа: [BiblioFond.ru<view.aspx?id = 457663](http://BiblioFond.ru/view.aspx?id=457663).
2. Баранов А.А. Избранные лекции по педиатрии / А.А. Баранов, Р.Р. Шияев; ред. Б.С. Каганов. – М.: Династия, 2005. – 635 с.
3. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / П.Л. Щербаков; А.А. Корсунский, В.А. Исаков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 221 с.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства ил-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4. – № 2. – С.1-12.
5. Голубкина Е.В. Кислотосупрессивный эффект при проведении поддерживающей терапии у больных язвенной болезнью // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т.8, № 2. – С.132-134.
6. Кондрашина Э.А. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим Н. pylori-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 1-11.
7. Касохов Т.Б., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Цораева З.А., Хубаева И.В., Касохова В.В., Дзедисова Ф.С. Значение показателей цитокинов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23131>.

8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина - 1 $\beta$  при геликобактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. – 2008. – Т.18, № 5. – С.4-11.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г, Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 17-26.
10. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии // Клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С.63-65.
11. Москалев А.В. Роль цитокинов и вегетативного обеспечения в патогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с наследственными нарушениями соединительной ткани/ А.В. Москалев, А.С. Рудой // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, № 2. – С.42-51.
12. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Гетерогенность цитокинов в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – 1 (49). – С. 101-110.
13. Павлов О.Н. Цитокиновый статус при инфекции *Helicobacter pylori* / О.Н. Павлов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 24-28.
14. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение): учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. – С. 136.
15. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 16-22.
16. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 14-17.
17. Фирсова Л.Д. Психологический портрет язвенной болезни / Л.Д.Фирсова. – Москва: Анархис, 2009. – 119 с.
18. Хомерики С.Г. *Helicobacter pylori* – индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка : традиционные представления и новые данные // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 37-46.
19. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 224; с. 85-107: ил.
20. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения /Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. –



№ 8. – С.11-18.

21. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С.9–19.
22. Черешнев В.А. Имунные молекулярно-клеточные механизмы воспаления / В.А. Черешнев, Н.А. Щепина. – Пермь: ПГМА, 2004. – 52 с.
23. Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков : теоретические и клинические вопросы / Л.А. Щеплягина. – М., 2006. – 214 с.
24. Этиология (причины и теории) язвенной болезни. Почему возникает язвенная болезнь? [электронный ресурс]. – Режим доступа: [prizvanie.su/e-tiologiya-prichinyi-uzvennoy-b/](http://prizvanie.su/e-tiologiya-prichinyi-uzvennoy-b/) (дата обращения: 06.03.2016).
25. 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.
26. 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, No. 5 (suppl. 1). – P. 86.
27. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes // Eur. J. Immunol. – Vol. 28. – P. 2598-2602.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Witkin S.S., Gerber S., Ledger W.J. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 204-209.
34. Wolfe M.M., Nompleggi D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 2177–2178.