Медицинская иммунология
2013, Т. 15, № 3, стр. 247-254
© 2013, СПб РО РААКИ

Оригинальные статьи
Original articles

Medical Immunology
2013, Vol. 15, № 3, pp. 247-254
© 2013, SPb RAACI

ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩИЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОК КРОВИ И ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Соснина А.В.[1], Михайлова Е.С.[1], Аутеншлюс А.И.[1], Вараксин Н.А.[2], Дотолева Н.А.[3], Михно И.П.[3], Агеева Т.А.[3], Шпагина Л.А.[3]

[1] ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия
[2] ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., Россия
[3] ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Исследовали цитокинпродуцирующий потенциал клеток крови, оцениваемый по индексу влияния поликлональных активаторов, представляющему собой отношение уровня стимулированной поликлональными активаторами продукции цитокина к уровню его спонтанной продукции, а также концентрацию цитокинов в сыворотке крови больных хроническим атрофическим гастритом. Было выявлено, что у больных с дисплазией слизистой оболочки желудка повышены индексы влияния поликлональных активаторов на продукцию клетками крови TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-10 и концентрация IL-8 и IL-18BP в сыворотке крови по сравнению с больными без дисплазии. Установлено, что пациенты с величинами индексов влияния поликлональных активаторов на продукцию клетками крови IL-6 не ниже 164 условных единиц и IL-8 не ниже 38 условных единиц должны быть отнесены к группе риска по развитию дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: продукция цитокинов, атрофический гастрит, дисплазия

Адрес для переписки:
Соснина Анастасия Викторовна
к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов ФГБУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики»
630105, Россия, г. Новосибирск, ул. Линейная, 43, кв. 29.
Тел.: 8 (383) 226-39-20.
E-mail: lpciip@211.ru

Поступила 05.02.2013
Отправлена на доработку 14.02.2013
Принята к печати 18.02.2013

Авторы:
Соснина А.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов ФГБУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск
Михайлова Е.С. – старший научный сотрудник лаборатории физико-химической индикации иммунных процессов ФГБУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск
Аутеншлюс А.И. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией физико-химической индикации иммунных процессов ФГБУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, г. Новосибирск
Вараксин Н.А. – заведующий лабораторией цитокинов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл.
Дотолева Н.А. – врач-эндоскопист ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск
Михно И.П. – врач-патологоанатом ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск
Агеева Т.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск
Шпагина Л.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск

CYTOKINE-PRODUCING POTENTIAL OF BLOOD CELLS AND SERUM CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Sosnina A.V.[a], Mikhailova E.S.[a], Autenshlyus A.I.[a], Varaksin N.A.[b], Dotoleva N.A.[c], Mikhno I.P.[c], Ageeva T.A.[c], Shpagina L.A.[c]

[a] *Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation*
[b] *Vector Best Ltd, Novosibirsk Region, Russian Federation*
[c] *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Abstract. Cytokine-producing potential of peripheral blood cells was determined as a stimulation index with polyclonal activators (i.e., a cytokine production ratio of stimulated versus resting cells), as well as concentrations of cytokines were investigated in blood serum of patients with chronic atrophic gastritis. It was revealed that the stimulation indices concerning production of TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-10 by whole blood cells, along with serum concentrations of IL-8 and IL-18BP were increased in patients with epithelial dysplasia of stomach mucosa, as compared to patients without dysplasia. It was sahown, that the patients with higher polyclonal stimulation indices for IL-6 and IL-8 (resp., > 164 and > 38 arbitrary units) should be referred to a high-risk group for development of mucous epithelial dysplasia of stomach. ***(Med. Immunol., 2013, vol. 15, N 3, pp 247-254)***

Keywords: cytokine production, atrophic gastritis, dysplasia

Address for correspondence:
Sosnina Anastasia V.
PhD, Leading Research Associate, Laboratory of Physico-Chemical Indication of Immune Processes, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics
630105, Russian Federation, Novosibirsk, Lineinaya str., 43, apt 29.
Phone: 7 (383) 226-39-20.
E-mail: lpciip@211.ru

Received 05.02.2013
Revision received 14.02.2013
Accepted 18.02.2013

Authors:
Sosnina A.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Physico-Chemical Indication of Immune Processes, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk

Mikhailova E.S., Senior Research Associate, Laboratory of Physico-Chemical Indication of Immune Processes, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk

Autenschlyus A.I., PhD, MD (Biology), Professor, Chief, Laboratory of Physico-Chemical Indication of Immune Processes, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk

Varaksin N.A., Chief, The Cytokine Laboratory, Vector Best Ltd, Novosibirsk Region

Dotoleva N.A., Physician (Endoscopist), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Mikhno I.P., Pathologist, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Ageeva T.A., MD, Professor, Department of Pathological Anatomy, Therapeutic Faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Shpagina L.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Введение

Считается, что развитие аденокарцином желудка представляет взаимосвязанные между собой патогенетические звенья (каскад Correa): поверхностный (неатрофический) гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – дисплазия – рак [7], поэтому хронический атрофический гастрит (ХАГ), являющийся распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, относят к предраковым состояниям желудка [26, 29]. ХАГ характеризуется, помимо атрофии, воспалительными изменениями в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [2], которые сопровождаются продолжительной стадией регенерации в условиях длительно сохраняющейся гипоксии и активации внеклеточного протеолиза с ускорением процесса мобилизации и деления незрелых эпителиальных клеток, с блокированием их созревания и увеличением генетической нестабильности с нарастанием числа мутаций [3, 25]. Помимо трансформации эпителиальных клеток в очаге хронического воспаления происходит образование регенерационного микроокружения, идентичного опухолевому, которое, продуцируя металлопротеиназы, преобразующие внеклеточный матрикс, посредством разрушения коллагена базальной мембраны, создает условия для инвазии и метастазирования [1, 20]. Кроме этого, микроокружение продуцирует ростовые факторы и обеспечивает кровоснабжение неоплазмы, посредством активации ангиогенеза. Таким образом, хроническое воспаление создает предпосылки для возникновения злокачественных эпителиальных новообразований и их прогрессирования [23]. Важнейшими факторами, опосредующими взаимосвязь между хроническим воспалением и канцерогенезом, являются цитокины. Так, TNFα может вызывать увеличение продукции внутриклеточных реактивных форм кислорода, повреждающих ДНК и приводящих к мутациям [27]. IL-6 и IL-8 повышают пролиферативную активность различных типов клеток, выживание и миграцию эндотелиальных клеток, оказывая тем самым стимулирующее влияние на ангиогенез, что в совокупности с повышенной генетической нестабильностью эпителиальных клеток приводит к накоплению атипических клеток, чем способствует возникновению и росту неоплазмы [5, 11, 21].

Приведенные сведения обусловили настоящее исследование, целью которого явилась оценка цитокинпродуцирующей способности клеток организма при ХАГ как одном из звеньев развития злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь 31 больного ХАГ и 31 условно здорового лица без злокачественных новообразований в анамнезе и без обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Для оценки цитокинпродуцирующей функции клеток периферической крови вначале с помощью стандартизованного набора реагентов «Цитокин-стимул-бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» проводили их культивирование и стимуляцию комплексом поликлональных активаторов, состоящим из ФГА в концентрации 4 мкг/мл, КонА в концентрации 4 мкг/мл и липополисахарида в концентрации 2 мкг/мл, а затем в полученных супернатантах клеток крови определяли уровни IL-1β, IL-1ra, TNFα, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18 и IFNγ с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Определение уровня связывающего IL-18 белка – IL-18BP в сыворотке и в супернатантах клеток крови проводили с помощью набора фирмы R&D Systems. Индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию цитокинов клетками крови высчитывали по формуле:

$$ИВПА = А / Б,$$

где А – уровень стимулированной поликлональными активаторами продукции цитокина, Б – уровень спонтанной продукции цитокина.

В сыворотке крови определяли концентрацию только IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-18, моноцитарного хемотаксического протеина-1 – MCP-1 и фактора роста эндотелия сосудов – VEGF также с помощью иммуноферментных наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Уровни IL-1β, TNFα, IL-2, IL-10, IL-17, и IFNγ в сыворотке крови не определяли, так как их значения в подавляющем большинстве случаев не превышают нижнего порога чувствительности используемых наборов реагентов. Кроме этого, у больных ХАГ проводили патогистологическое исследование биоптатов СОЖ, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином. Патогистологические параметры характеризовали в баллах, возрастающих от меньшей до большей выраженности признака. Определяли степень выраженности инфильтрации мононуклеарами и полинуклеарами, количество клеток с митозами и патологическими митозами в поле зрения и степень дисплазии эпителия СОЖ. Из 1000 эпителиальных клеток СОЖ высчитывали процент Ki-67-позитивных клеток [10]. В зависимости от наличия дисплазии эпителия СОЖ, больные ХАГ были разделены на две группы: в первую группу были включены больные без дисплазии, а во вторую – с дисплазией эпителия СОЖ. Условно здоровые лица составили третью группу.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов непараметрического анализа. Сравнение изучаемых показателей

проводили с помощью критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок и критерия Крускалла–Уоллиса с последующим анализом по критерию Данна для более, чем двух независимых выборок. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности исследуемых показателей ИВПА использовали ROC-анализ. Результаты, в том числе и количество наблюдений (n), представлены в таблицах. Показатели выражены в виде медиан – Me и процентилей – 25 и 75. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у больных ХАГ с дисплазией эпителия СОЖ ИВПА на продукцию клетками крови TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 были статистически значимо более высокими по сравнению с больными ХАГ без дисплазии эпителия СОЖ (табл. 1). При этом больные с дисплазией также отличались и от условно здоровых лиц статистически значимо более высокими ИВПА на продукцию клетками крови TNFα, IL-6, IL-8, IL-10. Следовательно, при дисплазии эпителия СОЖ повышается цитокинпродуцирующий потенциал клеток крови, представляющий собой прирост продукции цитокина в ответ на стимуляцию поликлональными активаторами по сравнению со спонтанной продукцией как провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, так и противовоспалительного – IL-10.

При определении концентрации цитокинов в сыворотке крови было выявлено статистически значимое повышение IL-8 и IL-18BP у больных ХАГ с дисплазией эпителия СОЖ по сравнению с больными без дисплазии (табл. 2). У последних

ТАБЛИЦА 1. ИНДЕКСЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ (ИВПА) НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (Me [25; 75 ПРОЦЕНТИЛИ], УСЛ. ЕД.)

ИВПА	Больные хроническим атрофическим гастритом		3. Условно здоровые лица n = 31
	1. Без дисплазии эпителия СОЖ n = 23	2. С дисплазией эпителия СОЖ n = 8	
ИВПА TNFα	86,34 (32,21; 157,29) $p_{1-2} < 0,01$	279,36 (142,05; 603,73) $p_{2-3} < 0,01$	87,60 (44,31; 118,46)
ИВПА IL-1β	18,27 (11,71; 30,81) $p_{1-2} < 0,01$	49,80 (26,42; 104,54)	26,88 (15,66; 43,73)
ИВПА IL-1ra	10,15 (7,00; 14,67)	16,32 (9,74; 37,56)	8,97 (7,28; 17,55)
ИВПА IL-2	13,40 (4,15; 22,40)	17,10 (16,23; 28,35)	13,90 (8,73; 19,25)
ИВПА IL-6	66,96 (20,70; 145,10) $p_{1-2} < 0,01$	222,43 (170,54; 549,47) $p_{2-3} < 0,01$	52,96 (25,13; 140,27)
ИВПА IL-8	12,08 (4,30; 32,41) $p_{1-2} < 0,01$	99,31 (70,85; 118,15) $p_{2-3} < 0,01$	10,94 (5,09; 22,77)
ИВПА IL-10	32,69 (20,18; 60,90) $p_{1-2} < 0,05$	128,95 (48,46; 202,50) $p_{2-3} < 0,01$	23,17 (13,06; 47,22)
ИВПА IL-17	22,65 (9,55; 53,95)	14,90 (4,58; 34,28)	16,68 (8,27; 24,60)
ИВПА IL-18	1,45 (1,28; 1,59)	1,30 (1,24; 1,42)	1,39 (1,24; 1,48)
ИВПА IL-18BP	1,07 (0,88; 1,42)	1,02 (0,94; 1,35)	1,05 (0,89; 1,18)
ИВПА IFNγ	356,80 (270,20; 737,80)	433,21 (163,67; 596,90)	402,28 (267,50; 620,30)

отмечалось и статистически значимое повышение концентрации MCP-1, а у больных с дисплазией – концентрации IL-18BP по сравнению с условно здоровыми лицами. Следовательно, при дисплазии эпителия СОЖ в сыворотке крови повышается концентрация провоспалительного цитокина IL-8, а также связывающего IL-18 белка, выполняющего роль регулятора биологических эффектов IL-18 [8].

Изучение взаимосвязи между патогистологическими параметрами биоптатов СОЖ и показателями цитокинпродуцирующего потенциала клеток крови позволило выявить прямые корреляционные связи между степенью выраженности инфильтрации СОЖ гранулоцитами, основным показателем активности хронического гастрита, и ИВПА IL-18, а также соотношением ИВПА IL-18 / ИВПА IL-18BP, которые можно объяснить тем, что преобладание продукции IL-18 над продукцией его регулятора, ингибирующего провоспалительное действие этого цитокина, может вносить существенный вклад в поддержание активности хронического гастрита, в частности за счет способности IL-18 стимулировать продукцию TNFα, IL-8 и MCP-1, дополнительно привлекающих лейкоциты в очаг воспаления (табл. 3) [6, 9, 28]. Количество эпителиальных клеток с митозами в поле зрения находилось в прямых корреляционных связях с ИВПА TNFα, ИВПА IL-8, соотношением ИВПА IL-18 / ИВПА IL-18BP и в обратной корреляционной связи с ИВПА IL-18BP, что можно объяснить стимулирующим пролиферацию клеток действием цитокинов TNFα, IL-8 и IL-18 и, соответственно, ингибирующим – IL-18BP [17, 19, 21]. Количество эпителиальных клеток с патологическими митозами в поле зрения и степень дисплазии эпителия СОЖ, находящиеся в сильной прямой корреляционной связи между собой ($r = 0,914$; $p < 0,000001$), свидетельствующей о том, что патологические митозы являются важнейшим признаком дисплазии, были сопряжены с повышенными значениями ИВПА TNFα, ИВПА IL-1β, ИВПА IL-6, ИВПА IL-8 и ИВПА IL-10, а степень дисплазии эпителия СОЖ, кроме этого, находилась еще и в прямой корреляционной связи с ИВПА IL-1ra. Следовательно, повышенная потенциальная способность клеток крови к выработке цитокинов в условиях длительно сохраняющегося воспаления, создающего эффект «незаживающей раны», способствует возникновению клеточного атипизма в эпителии СОЖ, в частности за счет усиления деления незрелых клеток, которое могут стимулировать IL-1β, IL-6, IL-8, наряду с ингибированием их дифференцировки под воздействием TNFα, а также включе-

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (Me [25; 75 ПРОЦЕНТИЛИ], ПГ/МЛ)

Цитокины	Больные хроническим атрофическим гастритом		3. Условно здоровые лица n = 31
	1. Без дисплазии эпителия СОЖ n = 23	2. С дисплазией эпителия СОЖ n = 8	
IL-1ra	387,30 (251,60; 609,00)	459,35 (296,55; 671,15)	337,25 (221,00; 458,05)
IL-6	3,20 (1,10; 6,10)	6,25 (3,05; 10,40)	3,50 (2,50; 10,60)
IL-8	2,00 (2,00; 4,20) $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$	10,55 (4,55; 31,95)	7,00 (5,65; 17,95)
IL-18	131,40 (66,30; 187,20)	199,65 (99,30; 271,65)	141,60 (92,60; 257,60)
IL-18BP	1091,80 (782,80; 47160,00) $p_{1-2} < 0,01$	52332,00 (32078,00; 152410,00) $p_{2-3} < 0,01$	11525,85 (3733,15; 24119,00)
MCP-1	137,50 (125,90; 173,30) $p_{1-3} < 0,05$	151,60 (143,30; 156,50)	121,70 (103,00; 132,80)
VEGF	210,85 (145,20; 397,90)	229,90 (198,70; 271,00)	300,30 (159,75; 449,70)

нием механизмов избегания трансформированными клетками элиминации из организма за счет супрессии функций цитотоксических субпопуляций иммунокомпетентных клеток под влиянием IL-10 [3, 16, 24, 27]. Возвращаясь к данным таблицы 1, следует отметить, что как раз в группе больных с дисплазией цитокины, участвующие в поддержании воспаления, способны вырабатываться клетками крови в повышенных количествах и, в то же время, никакого повышения ИВПА IL-2 и ИВПА IFNγ – цитокинов, участвующих в элиминации трансформированных клеток – не происходит [4, 15].

Изучение сопряженности между патогистологическими параметрами биоптатов СОЖ и концентрацией цитокинов в сыворотке крови показало, что степень выраженности инфильтрации СОЖ мононуклеарами, находилась в прямой корреляционной связи с концентрацией IL-6 ($r = 0,548$; $p = 0,001$), IL-8 ($r = 0,506$; $p = 0,004$), IL-18BP ($r = 0,440$; $p = 0,01$) и в обратной – с соотношением IL-18 / IL-18BP ($r = - 0,388$; $p = 0,03$), что, скорее всего, обусловлено выработкой провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в очаге ХАГ и, вероятно, по механизму отрицательной обратной связи, противовоспалительного фактора – IL-18BP, ограничивающего стимулирующее влияние IL-18 на продукцию других цитокинов [14, 22]. Выработка этих провоспалительных цитокинов может, в свою очередь, приводить к усилению пролиферативной активности клеток эпителия СОЖ, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между степенью выраженности инфильтрации СОЖ мононуклеарами и относительным содержанием Ki-67 позитивных клеток в эпителии СОЖ – показателем их пролиферативной активности ($r = 0,540$; $p = 0,04$). Прямую корреляционную связь между степенью выраженности инфильтрации СОЖ гранулоцитами и концентрацией IL-6 ($r = 0,365$; $p = 0,04$) можно объяснить тем, что, помимо мононуклеаров, инфильтрирующих СОЖ при ХАГ, источником этого цитокина могут быть и гранулоциты [13]. Количество эпителиальных клеток СОЖ с митозами в поле зрения и степень дисплазии находились в прямой корреляционной связи с концентрацией IL-8 ($r = 0,430$; $p = 0,02$ и $r = 0,393$; $p = 0,03$, соответственно), а количество эпителиоцитов с патологическими митозами – с концентрацией IL-18 ($r = 0,373$; $p = 0,04$). Эти цитокины способны ускорять деление клеток, следствием чего может явиться отставание их дифференцировки, которое может приводить к возникновению клеточного атипизма [18, 21]. Об этом свидетельствует прямая корреляционная связь между количеством клеток с митозами и количеством клеток с патологическими митозами ($r = 0,377$; $p = 0,04$). Концентрация IL-18BP в сыворотке крови находилась в прямых корреляционных связях с количеством эпителиальных клеток с митозами ($r = 0,371$; $p = 0,04$) и с количеством клеток с патологическими митозами ($r = 0,381$; $p = 0,03$), что можно объяснить способностью атипических клеток к выработке IL-18BP [12]. Это подтверждается прямой корреляционной связью между концентрацией связывающего IL-18 белка и степенью дисплазии ($r = 0,391$; $p = 0,03$).

Полученные результаты требуют корректного изложения их прикладного аспекта, который позволил бы, опираясь на показатели цитокин-

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ БИОПТАТОВ СОЖ И ИНДЕКСАМИ ВЛИЯНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ (ИВПА) НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Патогистологические параметры биоптатов СОЖ		ИВПА на продукцию цитокинов клетками крови								ИВПА IL-18 / ИВПА IL-18BP
		TNFα	IL-1β	IL-1ra	IL-6	IL-8	IL-10	IL-18	IL-18BP	
Инфильтрация полинуклеарами СОЖ	r							0,412		0,367
	p							0,0214		0,0421
Эпителиальные клетки с митозами в поле зрения	r	0,462				0,445			- 0,420	0,379
	p	0,0090				0,0121			0,0185	0,0354
Эпителиальные клетки с патологическими митозами в поле зрения	r	0,564	0,580		0,588	0,596	0,493			
	p	0,0009	0,0006		0,0005	0,0004	0,0049			
Степень дисплазии эпителия СОЖ	r	0,541	0,536	0,367	0,602	0,587	0,477			
	p	0,0017	0,0019	0,0421	0,0003	0,0005	0,0066			

продуцирующего потенциала клеток крови и сопряженность его с патогистологическими параметрами, судить о повышенной вероятности возникновения дисплазии эпителия СОЖ. Исходя из данных, представленных в таблице 3, степень дисплазии эпителия СОЖ находилась в прямых корреляционных связях с шестью показателями ИВПА, из которых наиболее сильными оказались связи с ИВПА IL-6 и ИВПА IL-8, причем величина p составила 0,0003 и 0,0005 соответственно. Диагностическое значение показателей ИВПА IL-6 и ИВПА IL-8 оценивалось с помощью ROC-анализа и построения характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. Для оценки информативности результатов количественного определения каждого из исследуемых показателей использовали величину площади под характеристической кривой. Точки разделения (cut off) выбраны так, чтобы им соответствовали максимально возможные показатели чувствительности и специфичности величин ИВПА при выявлении дисплазии в эпителии СОЖ. Было установлено, что величина cut off для ИВПА IL-6 составляет 164 условные единицы, площадь под характеристической кривой – 0,916, чувствительность – 0,91, специфичность – 0,79. Для ИВПА IL-8 величина cut off составила 38 условных единиц, площадь под характеристической кривой – 0,907, чувствительность – 0,93, специфичность – 0,79.

То есть пациенты, имеющие ИВПА IL-6 не ниже 164 и ИВПА IL-8 не ниже 38 условных единиц, составляют группу риска по развитию дисплазии эпителия СОЖ и нуждаются в дополнительном обследовании.

Таким образом, полученные данные позволили выявить особенность цитокинпродуцирующего потенциала клеток периферической крови больных ХАГ, заключающуюся в том, что при наличии у них дисплазии эпителия СОЖ преобладает выработка тех цитокинов, которые способствуют поддержанию хронического воспаления и создают условия для возникновения клеточного атипизма.

Список литературы

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 5. – С. 605-618.

2. Павлович И.М., Голофеевский В.Ю., Калиновский В.П. Предопухолевый потенциал хронического атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, меры профилактики // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 223-229.

3. Шварцбурд П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 137-144.

Ссылки 4-29 см. в References (стр. 253-254). See References for numbers 4-29 at pp. 253-254.

References

1. Abelev G.I., Erayzer T.L. Na puti k ponimaniyu prirody raka [On the path to understandig the nature of cancer]. *Biokhimiya – Biochemistry, 2008, vol. 73, no. 5, pp. 605-618.*

2. Pavlovich I.M., Golofeevskiy V.Yu., Kalinovskiy V.P. Predopukholevyy potentsial khronicheskogo atroficheskogo gastrita, assotsiirovannogo s infektsiey *Helicobacter pylori*, mery profilaktiki [Precancerous *Helicobacter pylori*-associated potential of atrophic gastritis Prevention]. *Voprosy onkologii – Problems in Oncology, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 223-229.*

3. Shvartsburd P.M. Hronicheskoe vospalenie povyshaet risk razvitiya epitelial`nykh novoobrazovaniy, indutsiruya predrakovoe mikrookruzhenie: analiz mekhanizmov disregulyatsii [Chronic inflammation increases risk of epithelial neoplasia by inducing precancerous microenvironment: an evaluation of pathways of disregulation]. *Voprosy onkologii – Problems in Oncology, 2006, vol. 52, no. 2, pp. 137-144.*

4. Apte S.H., Groves P., Olver S., Baz A., Doolan D.L., Kelso A., Kienzle N. IFN-gamma inhibits IL-4-induced type 2 cytokine expression by CD8 T cells *in vivo* and modulates the anti-tumor response. *J. Immunol., 2010, vol. 185, no. 2, pp. 998-1004.*

5. Botto S., Streblow D.N., DeFilippis V., White L., Kreklywich C.N., Smith P.P., Caposio P. IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of surviving. *Blood, 2011, vol. 117, no. 1, pp. 352-361.*

6. Canetti C.A., Leung B.P., Culshaw S., McInnes I.B., Cunha F.Q., Liew F.Y. IL-18 enhances collagen-induced arthritis by recruiting neutrophils via TNF-alpha and leukotriene B4. *J. Immunol., 2003, vol. 171, no. 2, pp. 1009-1015.*

7. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res., 1992, vol. 52, no. 24, pp. 6735-6740.*

8. Dinarello C.A., Novick D., Rubinstein M., Lonnemann G. Interleukin 18 and interleukin 18 binding protein: possible role in immunosuppression of chronic renal failure. *Blood Purif., 2003, vol. 21, no. 3, pp. 258-270.*

9. Dzierzanowska-Fangrat K., Michalkiewicz J., Cielecka-Kuszyk J., Nowak M., Celinska-Cedro D., Rozynek E., Dzierzanowska D., Crabtree J.E. Enhanced gastric IL-18 mRNA expression in *Helicobacter pylori*-infected children is associated with macrophage infiltration, IL-8, and IL-1 beta mRNA expression. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, vol. 20, no. 4, pp. 314-319.*

10. Evans C., Morrison I., Heriot A.G., Bartlett J.B., Finlayson C., Dalgleish A.G., Kumar D. The correlation between colorectal cancer rates of proliferation and apoptosis and systemic cytokine levels; plus their influence upon survival. *Br. J. Cancer, 2006, vol. 94, no. 10, pp. 1412-1419.*

11. Fenton J.I., Birmingham J.M. Adipokine regulation of colon cancer: adiponectin attenuates interleukin-6-induced colon carcinoma cell proliferation via STAT-3. *Mol. Carcinog., 2010, vol. 49, no. 7, pp. 700-709.*

12. Fujita K., Ewing C.M., Isaacs W.B., Pavlovich C.P. Immunomodulatory IL-18 binding protein is produced by prostate cancer cells and its levels in urine and serum correlate with tumor status. *Int. J. Cancer, 2011, vol. 129, no. 2, pp. 424-432.*

13. Galley H.F., El Sakka N.E., Webster N.R., Lowes D.A., Cuthbertson B.H. Activated protein C inhibits chemotaxis and interleukin-6 release by human neutrophils without affecting other neutrophil functions. *Br. J. Anaesth., 2008, vol. 100, no. 6, pp. 815-819.*

14. Jablonska E., Jablonski J. Effect of IL-18 on the release of IL-6 and its soluble receptors: sIL-6Ralpha and sgp130 by human neutrophils. *Immunol. Invest., 2002, vol. 31, no. 3-4, pp. 159-167.*

15. Kang T.H., Mao C.P., He L., Tsai Y.C., Liu K., La V., Wu T.C., Hung C.F. Tumor-targeted delivery of IL-2 by NKG2D leads to accumulation of antigen-specific $CD8^+$ T cells in the tumor loci and enhanced anti-tumor effects. *PLoS One, 2012, vol. 7, no. 4, e35141 p.*

16. Karthikeyan B., Kalishwaralal K., Sheikpranbabu S., Deepak V., Haribalaganesh R., Gurunathan S. Gold nanoparticles downregulate VEGF-and IL-1β-induced cell proliferation through Src kinase in retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res., 2010, vol. 91, no. 5, pp. 769-778.*

17. Kim J., Kim C., Kim T.S., Bang S.I., Yang Y., Park H., Cho D. IL-18 enhances thrombospondin-1 production in human gastric cancer via JNK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun., 2006, vol. 344, no. 4, pp. 1284-1289.*

18. Kim K.E., Song H., Hahm C., Yoon S.Y., Park S., Lee H.R., Hur D.Y., Kim T., Kim C.H., Bang S.I., Bang J.W., Park H., Cho D.H. Expression of ADAM33 is a novel regulatory mechanism in IL-18-secreted process in gastric cancer. *J. Immunol., 2009, vol. 182, no. 6, pp. 3548-3555.*

19. Min Y.G., Rhee C.S., Kwon S.H., Lee K.S., Yun J.B. Effects of IL-1 beta, TNF-alpha, and TGF-beta on proliferation of human nasal epithelial cells *in vitro*. *Am. J. Rhinol., 1998, vol. 12, no. 4, pp. 279-282.*

20. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front. Immunol., 2011, vol. 2, pp. 98.*

21. Ning Y., Manegold P.C., Hong Y.K., Zhang W., Pohl A., Lurje G., Winder T., Yang D., LaBonte M.J., Wilson P.M., Ladner R.D., Lenz H.J. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity *in vitro* and *in vivo* in colon cancer cell line models. *Int. J. Cancer., 2011, vol. 128, no. 9, pp. 2038-2049.*

22. Paulukat J., Bosmann M., Nold M., Garkisch S., Kampfer H., Frank S., Raedle J., Zeuzem S., Pfeilschifter J., Muhl H. Expression and release of IL-18 binding protein in response to IFN-gamma. *J. Immunol., 2001, vol. 167, no. 12, pp. 7038-7043.*

23. Ruegg C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. *J. Leukoc. Biol., 2006, vol. 80, no. 4, pp. 682-684.*

24. Stein P., Weber M., Prufer S., Schmid B., Schmitt E., Probst H.C., Waisman A., Langguth P., Schild H., Radsak M.P. Regulatory T cells and IL-10 independently counterregulate cytotoxic T lymphocyte responses induced by transcutaneous immunization. *PLoS One, 2011, vol. 6, no. 11, e27911 p.*

25. Tanno T., Matsui W. Development and maintenance of cancer stem cells under chronic inflammation. *J. Nihon. Med. Sch., 2011, vol. 78, no. 3, pp. 138-145.*

26. Vannella L., Lahner E., Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J. Gastroenterol., 2012, vol. 18, no. 12, pp. 1279-1285.*

27. Wheelhouse N.M., Chan Y.S., Gillies S.E., Caldwell H., Ross J.A., Harrison D.J., Prost S. TNF-alpha induced DNA damage in primary murine hepatocytes. *Int. J. Mol. Med., 2003, vol. 12, no. 6, pp. 889-894.*

28. Yoo J.K., Kwon H., Khil L.Y., Zhang L., Jun H.S., Yoon J.W. IL-18 induces monocyte chemotactic protein-1 production in macrophages through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and MEK/ERK1/2 pathways. *J. Immunol., 2005, vol. 175, no. 12, pp. 8280-8286.*

29. Zhang L., Hou Y., Wu K., Li D. Comparative proteomics analysis of chronic atrophic gastritis: changes of protein expression in chronic atrophic gastritis without *Helicobacter pylori* infection. *Braz. J. Med. Biol. Res., 2012, vol. 45, no. 3, pp. 273-283.*