

Кононов А.В.<sup>1</sup>, Поморгайло Е.Г.<sup>1</sup>, Мозговой С.И.<sup>1</sup>, Новиков Д.Г.<sup>1</sup>,  
Потрохова Е.А.<sup>2</sup>, Шиманская А.Г.<sup>1</sup>, Федотова Ю.А.<sup>1</sup>, Маркелова М.В.<sup>1</sup>,  
Рубцов В.А.<sup>1</sup>, Парыгина М.Н.<sup>1</sup>, Керученко М.А.<sup>1</sup>, Филипенко М.Л.<sup>3</sup>

## Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизма генов цитокинов при хроническом гастрите

1 – ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, г.Омск, 2 – НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, г.Москва, 3 — ФГБУН ИХБФМ СО РАН, лаборатория фармакогеномики, г.Новосибирск

Kononov A.V., Pomorgailo E.G., Mozgovoi S.I., Novikov D.G., Potrokhova E.A., Shimanskaya A.G., Fedotova J.A., Markelova M.V., Rubtsov V.A., Parygina M.N., Keruchenko M.A., Filipenko M.L.

## Immunophenotype of cell of inflammatory infiltrate as a physiological manifestation of cytokine gene polymorphism in chronic gastritis

### Резюме

В статье представлены особенности хронического воспаления для оценки функционального проявления полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов. Исследованы образцы слизистой оболочки желудка подростков с *H. pylori*-ассоциированным гастритом – 106 объектов и 82 гастроэктомий/резекций желудка, выполненных при раке желудка с гистологическим диагнозом аденокарцинома. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинация полиморфных аллелей +3953Т и -511Т гена IL-1 $\beta$ , -1082А гена IL-10, -308А гена TNF- $\alpha$  и IL-1RN\*2 характеризуется более выраженным воспалительным ответом. Патологоанатомическая диагностика хронического гастрита в сочетании с оценкой полиморфизма генов воспалительных цитокинов позволит определить интенсивность воспалительного ответа, что косвенно определяет риск развития атрофического гастрита и рака желудка с аденокарциномой.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, полиморфизм генов цитокинов, иммунофенотип воспалительного инфильтрата

### Summary

The article presents the features of chronic inflammation to assess the functional manifestation of polymorphic alleles of inflammatory cytokine genes. The samples of the gastric mucosa of adolescents with *H. pylori*-associated gastritis were studied - 106 objects and 82 gastroectomies/resections of the stomach performed in gastric cancer with a histological diagnosis of adenocarcinoma. The results suggest that the combination of polymorphic alleles + 3953T and -511T of the IL-1 $\beta$  gene, -1082A of the IL-10 gene, -308A of the TNF- $\alpha$  gene and IL-1RN\*2 is characterized by a more pronounced inflammatory response. The pathoanatomical diagnosis of chronic gastritis in conjunction with the assessment of polymorphism of inflammatory cytokine genes will determine the intensity of the inflammatory response, which indirectly determines the risk of developing atrophic gastritis and cancer of the stomach with adenocarcinoma.

**Key words:** chronic gastritis, gastric cancer, cytokine gene polymorphism, immunophenotype of inflammatory infiltrate

### Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) вызывает в слизистой оболочке желудка (СОЖ) хронический воспалительный ответ, который способствует генетической нестабильности эпителиальных клеток желудка и влияет на их систему репарации ДНК [1]. Современные научные подходы к профилактике рака желудка заключаются в по-

иске молекулярно-клеточных маркеров предикции. Возможные кандидаты на такие биомаркеры - генетические aberrации, такие как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), обнаруженные у различных цитокинов / факторов роста (например, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF, TGF- $\beta$ ) и их рецепторов (IL-RN, TGFR), рецепторов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, CD14,

NOD1, NOD2), ферментов, участвующие в каскадах сигнальной трансдукции (PLCE1, PKLR, PRKAA1), а также гликопротеинов (MUC1, PSCA) и ферментов репарации ДНК (ERCC2, XRCC1, XRCC3) [1, 2].

Одной из основных молекул, запускающей и регулирующей воспалительный ответ в СОЖ, колонизированной *H. pylori*, является интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Кроме того, IL-1 $\beta$  считают одним из наиболее мощных ингибиторов секреции соляной кислоты париетальными клетками в желудке [3]. Гипохлоргидрия, вызванная действием IL-1 $\beta$ , приводит к распространению *H. pylori* из антрального отдела желудка в тело, что вызывает развитие атрофического пангастрита. Вслед за атрофией и параллельно ей развивается кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия эпителия и рак желудка. Следовательно, чем больше вырабатывается в СОЖ IL-1 $\beta$ , тем более выражено его действие и тем выше риск развития рака желудка. Известно, что ген IL-1 $\beta$  является полиморфным. Транзиции С-511Т и С+3953Т в гене IL-1 $\beta$  приводят к увеличению продукции IL-1 $\beta$  и, соответственно, обеспечивают больший его биологический эффект – выраженный и продолжительный воспалительный ответ [4, 5].

Кроме выше описанного цитокина, существуют другие медиаторы воспаления, играющие важную роль в физиологии и патофизиологии желудка (например, IL-8 стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, IL-10 подавляет воспалительный ответ, провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  опосредует воспалительные реакции). Гены, кодирующие эти про- и противовоспалительные цитокины, несут полиморфные области, которые изменяют транскрипцию генов и тем самым влияют на воспалительные процессы в ответ на инфекционное заболевание [6].

**Цель** - определить особенности хронического воспаления как оценки функционального проявления полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов.

## Материалы и методы

Объект исследования. Гастробиоптаты и венозная кровь 106 подростков с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом: 45 мальчиков и 61 девочка (средний возраст 14,3  $\pm$  1,3 года). Операционный материал и венозная кровь 82 больных раком желудка кишечного типа: 55 мужчин и 27 женщин (средний возраст 61,3  $\pm$  8,6 лет). Исследования одобрены локальным этическим комитетом.

Исследование операционного материала рака желудка. Вырезку фрагментов СОЖ проводили из дистантной зоны вне опухолевого роста. Дополнительно вырезали фрагмент опухоли. Гистологический тип рака желудка оценивали по классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ [7] и критериям P. Laugen [8, 9]. Опухоль была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки.

Фрагменты СОЖ фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном (рН 7,2-7,4) формалине на протяжении 12-24 часов. Гистологическую проводку, заливку в парафин и приготовление парафиновых срезов проводили общепринятыми методами.

Для оценки атрофии и выраженности воспаления в СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [10].

Исследование полиморфизма генов воспалительных цитокинов. Для определения полиморфизмов локусов С+3953Т, С-511Т гена IL-1 $\beta$  и VNTR во 2 интроне гена IL-1RN (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) в лейкоцитах периферической крови применяли метод полимеразной цепной реакции с использованием наборов института ХБФМ СО РАН (г.Новосибирск), полиморфизмов G-308А гена TNF- $\alpha$  и G-1082А гена IL-10 – наборы «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Россия).

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах. Использовали следующие моноклональные антитела: CD4 (RTU, клон CD4-1F6, «Diagnostic Biosystems», США), CD8 (RTU, клон 144В, «Diagnostic Biosystems», США), CD20 (RTU, клон L26, «ДАКО», Дания), CD68 (RTU, клон KP1, «ДАКО», Дания), CD138 (RTU, клон MI15, «ДАКО», Дания). Биотинилированные антитела второго слоя и стрептавидин, меченный пероксидазой, входили в систему визуализации KP-500 («Diagnostic Biosystems», США).

После проведения иммуногистохимической реакции был проанализирован клеточный состав в 1 мм<sup>2</sup> СОЖ. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioskop 40 с цифровой фотокамерой AxioCam MRc5 («Carl Zeiss», Германия).

Для анализа достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$  (С - 511 Т), rs16944.

Цитокин IL-1 $\beta$  кодируется геном, в котором описаны полиморфизмы: С-511Т, Т-31С и С+3953Т, приводящие к увеличению количества ИЛ-1 $\beta$  [11].

Анализ результатов генетического исследования полиморфизма гена IL-1 $\beta$  (С-511Т) и состава воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СОЖ в биоптатах подростков показал, что, у носителей аллеля Т медиана количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов была статистически больше по сравнению с носителями аллеля С (таблица). Кроме того, значение медианы количества CD138+ и CD68+ клеток составляло у носителей аллеля Т - 238 и 88 клеток/мм<sup>2</sup> соответственно, что статистически достоверно больше чем у носителей аллеля С - 181 и 44 клеток/мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Аналогичный состав мононуклеарного воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ дистантной зоны был у больных раком желудка. Медиана количества CD138+ и CD68+ клеток у носителей аллеля Т составляла 119 и 60 клеток/мм<sup>2</sup>, а у носителей аллеля С - 106 и 46 клеток/мм<sup>2</sup>.

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$  (С +3953 Т), rs1143634.

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$  (С+3953Т) не оказывал влияние на выраженность инфильтрации собственной пластинки СОЖ мононуклеарными клетками как в био-

Таблица. Результаты иммуногистохимического исследование популяций клеток воспалительного инфильтрата в 1мм2 собственной пластинки слизистой оболочки желудка в зависимости от полиморфизма генов воспалительных цитокинов

Генетический полиморфизм	Клеточные популяции		
	CD4 Me (LQ-HQ)	CD8 Me (LQ-HQ)	CD20 Me (LQ-HQ)
Биоптаты подростков с <i>H. pylori</i> -ассоциированным хроническим гастритом			
<i>Полиморфизм гена IL-1β (C-511 T), rs16944</i>			
Носители аллеля С, n=31	208 (178-226)	102 (77-121)	40 (36-56)
Носители аллеля Т, n=75	420* (388-449)	280* (246-314)	57 (51-76)
<i>Полиморфизм гена IL-1β (C+3953 T), rs1143634</i>			
Носители аллеля С, n=65	305 (290-312)	92 (80-109)	21 (18-24)
Носители аллеля Т, n=41	301 (278-310)	102 (91-111)	32 (30-37)
<i>Полиморфизм гена IL-1RN, VNTR</i>			
Носители аллеля 2R, n=8	332,5* (280,5-348,5)	192* (165,5-202)	22 (18-26,5)
Носители аллеля 4R, n=94	168,5 (152-180)	122 (118-130,5)	18 (15-21,5)
<i>Полиморфизм гена TNF-α (G-308A), rs1800629</i>			
Носители аллеля G, n=58	204 (167-231,5)	102 (90,5-109)	26,5 (24-28)
Носители аллеля А, n=48	445,5* (412-489,5)	229* (192,5-257)	27,5 (24-30,5)
<i>Полиморфизм гена IL-10 G-1082A, rs1800896</i>			
Носители аллеля G, n=47	220 (176-234)	124 (123-131)	34 (31-38)
Носители аллеля А, n=59	387* (378-413)	200* (191-226)	52* (49-57)
Дистантная зона слизистой оболочки желудка больных раком желудка кишечного типа			
<i>Полиморфизм гена IL-1β (C-511 T), rs16944</i>			
Носители аллеля С, n=46	207 (192-219)	103 (81-117)	32 (33,5- 39,5)
Носители аллеля Т, n=36	432* (399,5-441)	240,5* (221-261,5)	35 (30,5-41,5)
<i>Полиморфизм гена IL-1β (C+3953 T), rs1143634</i>			
Носители аллеля С, n=68	310 (291,5-324)	101,5 (90-108,5)	19,5 (17,5-22)
Носители аллеля Т, n=14	310 (291,5-320)	108,5 (102,5-119)	39,5 (34-43,5)
<i>Полиморфизм гена IL-1RN, VNTR</i>			
Носители аллеля 2R, n=22	378,5* (348-408,5)	194* (181-212,5)	26,5 (23-36)
Носители аллеля 4R, n=60	187,5 (160-210,5)	125,5 (109-132,5)	18,5 (16,5-27,5)
<i>Полиморфизм гена TNF-α (G-308A), rs1800629</i>			
Носители аллеля G, n=64	207,5 (176-234,5)	113 (104-122,5)	28 (24-38)
Носители аллеля А, n=18	462* (423,5-502)	248* (223,5-268)	28,5 (21-32,5)
<i>Полиморфизм гена IL-10 G-1082A, rs1800896</i>			
Носители аллеля G, n=40	219 (189-239,5)	105 (101,5-109)	22 (18,5-26)
Носители аллеля А, n=42	481,5* (452-523)	268* (263,5-312)	44,5* (38-51,5)

Me – медиана, LQ-HQ – межквартильный интервал, \* -  $p < 0,05$  между строками одного столбца.

птатах СОЖ подростков, так и в дистантной зоне у больных раком желудка.

Полиморфизм гена IL-1RN VNTR.

Рецепторный антагонист интерлейкина-1β (IL-1Ra) кодируется геном IL-1RN для которого характерен минисателлитный полиморфизм (вариабельность по числу 86-членных tandemных повторов во 2 интроне), который предполагает существование 5 аллелей, каждому из которых соответствует определенное число повторов. Исследование сывороточного уровня IL-1Ra показало его повышенное содержание у носителей аллеля IL-1RN\*2 [12].

Анализ состава мононуклеарного воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ биоптатов подростков носителей аллеля 2R показал, что медиана количества CD4+ и CD8+ клеток была статистически достоверно больше чем в группе носителей аллеля 4R ( $p < 0,05$ ).

Подобные результаты были получены о составе мононуклеарного воспалительного инфильтрата в СОЖ дистантной зоны у больных раком желудка.

Полиморфизм гена TNF-α (G-308A), rs1800629.

В гене, кодирующем TNF-α, наиболее изученной

оказалась транзигия G-308A, которая приводит к повышению уровня транскрипции гена в 2-3 раз [13, 14].

У носителей аллеля А медиана количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов в собственной пластинке СОЖ биоптатов подростков составила 445,5 и 229 клеток/мм2, а у носителей аллеля G - 204 и 102 клетки/мм2, что статистически достоверно различалось при вычислении критерия Манна-Уитни.

В собственной пластинке СОЖ дистантной зоны больных раком желудка кишечного типа распределение CD4+ и CD8+ лимфоцитов также характеризовалось более высокими значениями медианы у носителей мутантного аллеля.

Полиморфизм гена IL-10 G-1082A, rs1800896.

IL-10 обладает плейотропными эффектами и способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов. У носителей аллеля -1082G наблюдается больший уровень сывороточного IL-10, в сравнении с лицами носителями аллеля -1082A [11].

У носителей аллеля А гена IL-10 (G-1082A) в СОЖ биоптатов подростков, инфицированных *H. pylori*, и в дистантной зоны больных раком желудка показатели количества клеток CD4+, CD8+ и CD20+ характеризова-

лись большими значениями медианы, чем у носителей нормального аллеля G. Кроме того, в СОЖ дистантной зоны больных раком желудка значение медианы количества CD138+ плазмочитов среди клеток воспалительного инфильтрата было незначительно выше у носителей аллеля А и составило 122 клетки/мм<sup>2</sup> по сравнению с носителями аллеля G - 76 клетки/мм<sup>2</sup>.

На основании особенностей генетического полиморфизма мы разделили всех больных раком желудка на две группы. Принцип выделения данных групп основан на описанном в литературе провоспалительном эффекте исследуемых полиморфных аллелей генов цитокинов [15]. В подгруппу носителей комбинации аллелей (40 человек), физиологически проявляющихся провоспалительным эффектом - «провоспалительная комбинация» вошли лица, в генотипе которых преобладали исследуемые полиморфные аллели генов цитокинов, как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии (3 и более аллелей). Лица, у которых было обнаружено менее 3 полиморфных аллелей (42 человека), были включены в подгруппу носителей «молчащей комбинации» аллелей (то есть фенотипически не проявляется).

Оказалось, что носительство трех и более полиморфных аллелей +3953Т и -511Т гена IL-1 $\beta$ , 2R\* гена IL-1RN, -1082А гена IL-10, -308А гена TNF- $\alpha$  определяет особенности развития хронического воспаления. Показатели количества клеток CD4+, CD8+ и CD20+ характеризовались большими значениями медианы, а также выше были значения верхней и нижней границ межквартирного интервала. Атрофия СОЖ характеризовалась стадией IV хронического гастрита и наличием распространенных очагов кишечной метаплазии III типа. Особенности расположения исследуемых субпопуляций клеток в собственной пластинке СОЖ у таких больных представлены на рисунке.

Индивидуальная предрасположенность к развитию рака желудка зависит от генетических особенностей человека, детерминант вирулентности *H. pylori*, условий окружающей среды и географических факторов. Не только и не столько метаболиты бактерии, сколько цитокины запускаемого *H. pylori* воспаления, определяют мутагенный потенциал, который и реализуется в соответствии с парадигмой P. Соггеа у 2 из 100 инфицированных *H. pylori* субъектов на 5—6-м десятилетии жизни в виде рака кишечного типа [16]. Таким образом, при генетически закрепленном высоком уровне воспалительного ответа «цитокиновый ливень» в СОЖ будет ускорять течение каскада Корреа и развитие рака желудка наиболее вероятно именно у таких пациентов [17]. Нуклеотидные замены в генах цитокинов определяют высокий уровень воспалительного ответа.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, из 82 больных раком желудка кишечного типа у 40 имелась «провоспалительная» комбинация, содержащая не менее 3 полиморфных аллелей: +3953Т и -511Т гена IL-1 $\beta$ , -1082А гена IL-10, -308А гена TNF- $\alpha$  и IL-1RN\*2. Воспалительный ответ, проявляющийся плотным мононуклеарным воспалительным инфильтратом собствен-

ной пластинки СОЖ, соответствовал у таких пациентов степени III—IV по системе OLGA, то есть самой высокой выраженности воспалительной инфильтрации.

Таким образом, у примерно 50% больных раком желудка кишечного типа имеются нуклеотидные замены в генах цитокинов, определяющих выраженный воспалительный ответ. Это значит, что патологоанатомическая диагностика хронического гастрита в сочетании с оценкой полиморфизма генов воспалительных цитокинов позволит определить интенсивность воспалительного ответа и определить группу риска возникновения рака желудка кишечного типа.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинация полиморфных аллелей +3953Т и -511Т гена IL-1 $\beta$ , -1082А гена IL-10, -308А гена TNF- $\alpha$  и IL-1RN\*2 характеризуется более выраженным воспалительным ответом, проявляющимся плотным мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Патологоанатомическая диагностика хронического гастрита в сочетании с оценкой изменений в генах цитокинов позволит определить интенсивность воспалительного ответа, что косвенно определяет риск развития атрофического гастрита и рака желудка с аденокарциномой. ■

*Кононов Алексей Владимирович*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Поморгайло Елена Геннадьевна*, д.б.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Мозговой Сергей Игоревич*, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Новиков Дмитрий Георгиевич*, канд. мед. наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Потрохова Елена Александровна*, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела радиационной патологии детского возраста, заведующая педиатрическим отделением НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва. *Шиманская Анна Геннадьевна*, канд. мед. наук, докторант, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Федотова Юлия Александровна*, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Маркелова Мария Владимировна*, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Рубцов Вячеслав Александрович*, очный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Парыгина Мария Николаевна*, очный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Керученко Мария Александровна*, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г. Омск. *Филипенко Максим Леони-*

дович, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск. Автор, ответственный за переписку: Поморгайло Елена Генна-

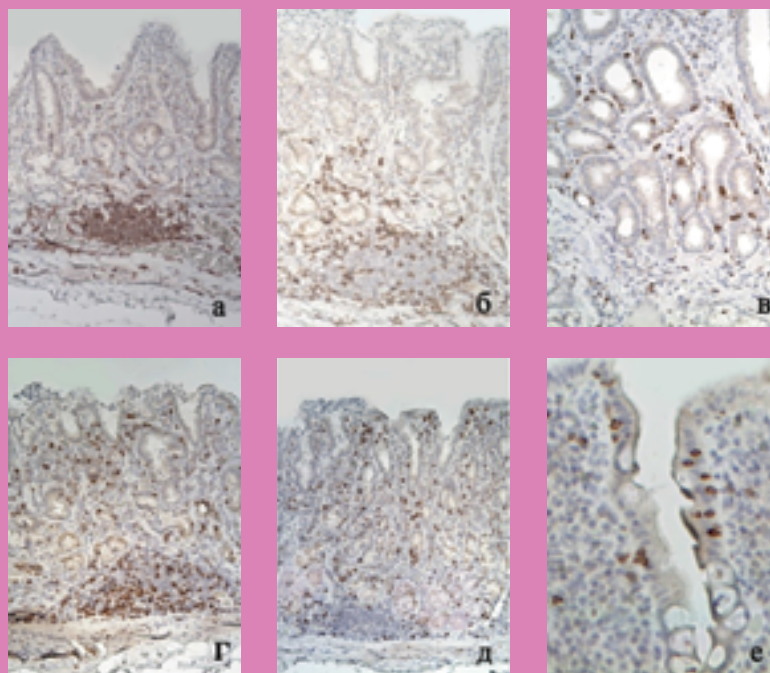
дьевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, г.Омск, 644099, г.Омск, ул.Партизанская, 20, тел. +7-913-974-16-83, e-mail: elenapom@bk.ru

## Литература:

1. Kidane D. *Molecular Mechanisms of H. pylori – Induced DNA Double-Strand Breaks*. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): pii: E2891.
2. Rudnicka K., Backert S., Chmiela M. *Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer: Risks and Clinical Consequences*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019; 421: 53-76.
3. Chakravorty M., Datta De., Choudhury A., Roychoudhury S. *IL1B promoter polymorphism regulates the expression of gastric acid stimulating hormone gastrin*. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2009; 41(7): 1502-1510.
4. Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. *Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment*. *Gut*. 2016; 65(5): 721-725.
5. 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; 53: 1082-1089.
6. Smith A.J., Humphries S.E. *Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality*. *Cytokine & growth factor reviews*. 2009; 20(1): P.43-59.
7. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon; International Agency for Research on Cancer; 2010.
8. Laurén P. *The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a hosto-clinical classification*. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1965; 64: 31-49.
9. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., Lambert R. et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2000.
10. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. и со-авт. *Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины*. *Архив патологии*. 2011; 73(4): 52-56 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G., et al. *The Russian revision of chronic gastritis classification: reproducibility of the pathomorphologic picture*. *Arkh Pat*. 2011; 4(73): 52–5 (In Russian)].
11. Громова А.Ю, Симбирцев А.С. *Полиморфизм генов семейства IL-1 человека. Цитокины и воспаление*. 2005; 2: 45-50 [Gromova A.Yu., Simbirtsev A.S. *Polymorphism of genes of the human IL-1 family*. *Cytokines and inflammation*. 2005; 2: 45-50 (In Russian)].
12. Karimi M., Goldie L.C., Cruickshank M.N., Moses E.K., Abraham L.J. *A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system*. *Eur. J. Human Genet*. 2009; 17: 1454–1462.
13. McLean M.H., El-Omar E.M. *Genetics of inflammation in the gastrointestinal tract and how it can cause cancer*. *Recent results in cancer research*. 2011; 185: 173-183.
14. Hurme M., Santtila S. *IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes*. *European journal of immunology*. 1998; 28(8): 2598–2602.
15. Venerito M., Vasapolli R., Rokkas T., Delchier J.C., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies*. *Helicobacter*. 2017; 22(S1): e12413.
16. Correa P., Houghton J. *Carcinogenesis of Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007; 133: 659–672.
17. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. *Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer*. *Nature*. 2000; 404(6776): 398–402.

Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Новиков Д.Г., Потрохова Е.А., Шиманская А.Г., Федотова Ю.А.,  
Маркелова М.В., Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Керученко М.А., Филипенко М.Л.

**Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизма генов цитокинов при хроническом гастрите**



**Рисунок. Иммуногистохимическое исследование субпопуляций клеток воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке дистантной зоны антрального отдела желудка у больного раком желудка кишечного типа – носителя комбинации аллелей генов цитокинов, физиологически проявляющейся провоспалительным эффектом. Стрептавидин-биотиновый метод, докраска ядер гематоксилином.**

*a - CD20+ лимфоциты в лимфоидных узелках, ув.140; б - инфильтрация собственной пластинки CD20+ лимфоцитами, ув.140; в - CD68+ макрофаги расположены в собственной пластинке и межэпителиально, ув.200; г - CD4+ лимфоциты диффузно инфильтрируют собственную пластинку, часть CD4+ лимфоцитов локализуется в центральной части лимфоидного узелка, ув.100; д - CD8+ лимфоциты диффузно инфильтрируют собственную пластинку, встречаясь в небольшом количестве в периферических отделах формирующегося лимфоидного узелка, ув.100; е - межэпителиальные CD8+ лимфоциты в слизистой оболочке желудка с признаками полной кишечной метаплазии, ув.400.*