

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-134-138>

Полиморфизмы генов цитокинов в механизмах развития воспалительного и язвенного поражений желудка

Исмоилова Ф.Р., Рустамова М.Т.

Ташкентская медицинская академия, 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2, Узбекистан

Для цитирования: Исмоилова Ф.Р., Рустамова М.Т. Полиморфизмы генов цитокинов в механизмах развития воспалительного и язвенного поражений желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 134–138. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-134-138

✉ Для переписки:

Рустамова

Мамлакат Тулябаевна

mamlakatrustamova2018@mail.ru

Исмоилова Фазилят Рустамовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 2

Рустамова Мамлакат Тулябаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1

Резюме

На сегодняшний день накоплено достаточно достоверных данных о вовлеченности различных генов цитокинов, продукты которых принимают непосредственное участие в процессах регуляции иммунного ответа при воспалительных процессах слизистой желудка. Однако, среди этих работ, исследования, посвященные генетическим механизмам формирования воспалительных и язвенных поражений желудка, малочисленны, а полученные данные противоречивы. Между тем, выявление предрасполагающих факторов, способных модулировать прогрессирование воспалительного процесса ведущего к развитию язв желудка имеет весьма важное значение в плане разработки их ранних прогностических критериев, и, вместе с этим, профилактических и лечебных стратегий.

Ключевые слова: воспаление, язва желудка, механизмы развития, гены, цитокины, IL — 6, IL — 10.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphisms of cytokine genes in the mechanisms of development of inflammatory and ultrasonic gastric damage

F.R. Ismoilova, M.T. Rustamova

Tashkent Medical Academy, Farabi 2 Tashkent UZ, 100109, Uzbekistan

For citation: Ismoilova F.R., Rustamova M.T. Polymorphisms of cytokine genes in the mechanisms of development of inflammatory and ultrasonic gastric damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 134–138. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-134-138

Fazilat R. Ismoilova, Assistant of the Department of Internal Diseases No. 2

Mamlakat T. Rustamova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 1

✉ **Corresponding author:**

Mamlakat T. Rustamova
mamlakatrustamova2018@mail.ru

Summary

To date, sufficiently reliable data have been accumulated on the involvement of various cytokine genes, the products of which are directly involved in the regulation of the immune response in inflammatory processes of the gastric mucosa. However, among these works, studies devoted to the genetic mechanisms of the formation of inflammatory and ulcerative lesions of the stomach are few in number, and the data obtained are contradictory. Meanwhile, the identification of predisposing factors that can modulate the progression of the inflammatory process leading to the development of stomach ulcers is very important in terms of developing their early prognostic criteria, and, at the same time, preventive and therapeutic strategies.

Keywords: inflammation, gastric ulcer, mechanisms of development, genes, cytokines, IL — 6, IL — 10

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Проблема воспалительных и язвенных поражений желудка в виду их высокой распространенности, многообразия клинических проявлений и развития грозных осложнений, вызывает особый интерес исследователей на протяжении столетий [2, 6]. Воспалительные и язвенные поражения желудка являются довольно широко встречаемыми патологиями во всем мире, наблюдаемые среди 10% населения земного шара [32]. Воспалительный процесс, являясь динамичным, непрерывно проявляется на протяжении всей жизни каждого человека в результате взаимодействия между внешними и внутренними факторами [39]. Несмотря на наличие ряда раскрытых механизмов начала воспалительных поражений слизистой желудка, ведущих в последующем к формированию язвенной болезни, до сих пор не уточнены причинно-следственные связи взаимодействия внешних и внутренних факторов, а также до конца не раскрыта их роль в возникновении этих патологий.

По данным модельного анализа развитие язвенной болезни в среднем в 39% (32–47%) случаях связано с генетическими факторами и в 61% (53–68%) с воздействием факторов внешней среды [23]. Различные инфекции могут выступать в качестве триггерных факторов инициирующие воспалительные реакции, которые направлены на защиту организма от воздействия вредных агентов окружающей среды. Однако, при затяжном течении воспалительного процесса, в частности, в слизистой желудка, его агрессивное действие приводит

к развитию хронических воспалительных и язвенных заболеваний. Важная роль среди инфекционных агентов в начале этих заболеваний отводится патогенному воздействию инфекции *H. pylori* [6, 41].

H. pylori рассматривается как главный специфический этиологический фактор развития широкого спектра гастроэнтерологических заболеваний (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы) [24]. Однако, существуют исследования, результаты которых свидетельствуют, что не у всех индивидов с инфицированием *H. pylori* развивается воспаление и язвы желудка [25]. В этом плане I. B. Ramis et al. [31] отмечают, что начало заболеваний зависит от степени вирулентности штаммов *H. pylori* и генетических факторов, регулирующих выработку цитокинов, экспрессия которых способствует созданию благоприятных условий для жизни и колонизации этой бактерии.

I. M. Toller et al. [40] приводят сведения, что *H. pylori* колонизируя в желудке прилипают к поверхностному слою эпителиальных клеток, где иммунные эффекторы оказываются труднодоступными. В результате чего, по данным метаанализа S. Shiota et al. [34] сообщают, что *H. pylori* приводит к тяжелому антральному гастриту за счет развития острого и хронического воспаления в слизистой желудка. Кроме того, J. M. Kang et al. [14] утверждают о наличии в зоне повреждения локального повышения продукции цитокинов IL-6, IL-8, и IL-10 активированными нейтрофилами

и мононуклеарными клетками [31], что приводит к стимуляции секреции гастрина, а также гистамина, и, в итоге, усиливается секреция кислоты, постоянное действие которой повреждает слизистую желудка [11].

В литературе приводятся данные о том, что *H. pylori* стимулирует выработку ряда цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-12) участвующих в иммунном ответе слизистой желудка [5, 20, 36], оказывая прямое или косвенное угнетающее действие на функцию париетальных клеток [15, 25].

В настоящее время большинство специалистов рассматривают воспалительные и язвенные поражения слизистой желудка как мультифакторные, полиэтиологичные патологии, имеющее генетическую природу и предрасположенность [35]. Проведенные генетические исследования показали, что риск развития этих заболеваний у родственников 1-й линии родства в 3–4 раза превышает таковой в популяции в целом [34]. Между тем, получить истинное представление о влиянии наследственных факторов на их развитие возможно только при целенаправленном обследовании родственников с максимальным охватом.

Исследование роли генетических факторов в инициации и запуске механизмов способствующих началу воспалительного процесса и язвенной болезни желудка является одним из наиболее перспективных направлений современной гастроэнтерологии. Известно, что наряду с патогенным влиянием *H. pylori* в патогенезе воспаления и язвенных поражений желудка значительная роль отводится генам регуляторам иммунного ответа, в связи, с чем проводится активное изучение ключевых цитокиновых генов.

Основная часть существующих на сегодня исследований по оценке вклада генетических факторов в механизмы развития заболеваний желудка проведена при раке желудка [5, 28], тогда как сведения об их участии в формировании воспаления и язв в слизистой оболочке желудка весьма немногочисленны и противоречивы [17]. Неоднозначность исследований связана как с малыми выборками больных, разной этнической принадлежностью пациентов, отсутствием данных о сопутствующей инфекции *H. pylori*, а также методах, используемых для оценки поражений слизистой оболочки желудка [2].

В последние годы ряд полиморфных вариантов генов цитокинов рассматриваются как важные критерии для прогнозирования развития заболеваний желудочно-кишечного тракта [26, 35, 38, 42]. Среди них особый интерес исследователей направлен на изучение полиморфизмов генов цитокинов, способных участвовать в угнетении секреции кислоты в желудке, усиливать воспалительные реакции, создавая все предпосылки развития благоприятных условий для *H. pylori* [25, 27, 29, 31]. В частности, N. Kodaman et al. [17], K. A. Bockerstett et al. [5], A. Pormohammad et al. [28] в своих исследованиях в качестве генетических предикторов высокой вероятности развития предраковых поражений желудка определили такие цитокиновые гены как IL1B, IL6, IL 8, IL-10, IL-22, IL4R, IL1RN и др. Исследованиями M. Leja et al. [19], A. M. Sampaio et

al. [33] показано, что IL-6 являясь многофункциональным цитокином, функционируя и как эндокринный регулятор и как медиатор воспаления появляется на ранних стадиях воспалительного процесса. Более того, он играет существенную роль в защитных механизмах хозяина, посредством дифференциации, поддержания цитотоксических Т-клеток и стимулирования секреции иммуноглобулинов активированными В-клетками IL-6 выступая в качестве посредника между системами врожденного и приобретенного иммунитета. IL-6 обладает провоспалительной и противовоспалительной активностью [9]. Посредством продуцирования IL-1 Ra и sTNF-R55, подавляющие активность TNF- α и IL-1 данный цитокин имеет важную роль в реализации реакций острой фазы, в контроле обмена веществ и в патогенезе многих хронических заболеваний [37]. Существуют данные, что концентрация IL-6 слизистой оболочки желудка повышается при ассоциированном с *H. pylori* гастрите, и снижается после эрадикации данной инфекции. Эти данные подтверждаются результатами ряда исследователей, которые свидетельствуют об обнаружении более высоких уровней IL-6 в слизистой оболочке желудка среди пациентов с *H. pylori* по сравнению с теми у которых данная инфекция не выявляется [20, 31].

Следующим важным многофункциональным цитокином, оказывающий весомый вклад в формирование воспалительных процессов посредством снижения регуляции опосредованных клеточных иммунных и цитотоксических воспалительных реакций является IL – 10 [18]. Исследователями неоднократно оценивался вклад гена IL10 в риск формирования воспаления, язвенной болезни и рака желудка, но при всём этом, результаты остаются малоубедительными, что по мнению S. Assis [4] возможно связано с наличием различий в проводимых дизайнах исследований и этнической принадлежности в оцениваемых популяциях. В соответствии с выводами, метаанализа H. N. Cheng et al. [7] носительство полиморфизмов гена IL – 10 в азиатских популяциях могут быть связаны с повышенной вероятностью риска рака желудка. В нескольких поздних публикациях M. A. Chiurillo [8] также сообщалось о наличии связи между полиморфизмами промотора IL – 10 (–1082G/-819C/-592C) и началом рака желудка.

Зарубежными авторами участие гена IL – 10 в формировании рака желудка, объясняется его способностью оказывать не только противовоспалительный эффект, но и наряду с этим также и иммунодепрессивный эффект [25]. Индуцированная инфекционным агентом *H. pylori* продукция IL – 10, приводит к ограничению повреждения тканей воспалительным процессом, и, в результате, иммунные клетки слизистой желудка теряют адекватную способность к защите от злокачественных клеток [38].

По мнению ряда авторов высокая концентрация IL – 10, выявленная среди носителей различных генотипических вариантов гена IL – 10, в какой-то мере позволяют объяснить снижение активности местных иммунных реакции при хронической инфекции *H. pylori*, что может предрасполагать

таких пациентов к развитию рака желудка [31]. Однако, проведенные исследования турецкими учеными среди популяций запада показывают иные результаты [1]. Полученные разногласия объясняются различием в возрасте, количестве пациентов, методах генотипирования и конечно же расовой принадлежностью, что, несомненно, может оказывать влияние на результаты проведенных исследований [10, 27, 30]. В свою очередь, изучение роли гена IL-10 в патогенезе заболеваний желудка требуют проведение более масштабных исследований.

В развитии заболеваний желудка роль генетических факторов в ассоциации с другими факторами риска (курение, употребление сои) рассмотрена итальянскими [21] и корейскими исследователями [16]. Итальянскими учёными установлено значимое повышение риска некардиального рака желудка среди носителей неблагоприятных генотипических вариантов гена IL-10 у курильщиков, инфицированных *H. pylori* [21]. Корейские исследователи сообщили, что генотип, обеспечивающий высокую выработку IL-10 повышает риск развития рака желудка среди пациентов с низким потреблением сои. Полученные результаты авторы объясняют с наличием противовоспалительного действия сои уравнивающие проканцерогенное действие генотипических вариантов гена IL-10 [16]. Исследования по оценке роли трех полиморфизмов гена IL-10 (-1082A>G), (-819C>T) и (-592A>>C) в китайской популяции проведенные относительно недавно [22] установили, что генотип C/C варианта гена IL-10 (-819C>T) по сравнению с генотипом T/T ассоциируется с низким риском развития атрофического гастрита и рака желудка (OR = 1.79; 95% ДИ: 1.02–3.13; P = 0.043). В то же время, в этом исследовании, не выявлено наличие значимой связи между полиморфизмами IL-10 (-1082A>G) и (-592A>>C) с повышением риска развития этих заболеваний.

В крупном эпидемиологическом исследовании проведенном в 2019 г. Anca Negovan et al. [3] среди пожилых немецких пациентов также была обнаружена высокая достоверная связь между носительством генотипа C/C гена IL-10 (-819C>T) и началом хронического атрофического гастрита (95%ДИ: 1.01–2.76). По данным DY Graham [12] и JKY Hooi et al. [13] проведение исследований по оценке модифицирующего эффекта *H. pylori* на ассоциацию между полиморфизмами генов цитокинов и поражениями слизистой желудка на многомерных моделях, может повысить достоверность получаемых результатов.

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно достоверных данных о вовлеченности различных генов цитокинов, продукты которых принимают непосредственное участие в процессах регуляции иммунного ответа при воспалительных процессах слизистой желудка. Однако, среди этих работ, исследования, посвященные генетическим механизмам формирования воспалительных и язвенных поражений желудка, малочисленны, а полученные данные противоречивы.

Заключение

Следовательно, обобщая представленные в современной литературе вышеприведенные факты можно заключить, что генетическая природа формирования воспалительных и язвенных поражений желудка до сих пор четко не определена. Кроме этого, несмотря на неоспоримое наличие общих закономерностей иммунных реакций в формировании воспалительных и язвенных процессах, до сих пор не выявлено общих генов-детерминантов предрасположенности к их развитию. Между тем, выявление предрасполагающих факторов, способных модулировать прогрессирование воспалительного процесса ведущего к развитию язв желудка имеет весьма важное значение в плане разработки их ранних прогностических критериев, и, вместе с этим, профилактических и лечебных стратегий.

Литература | References

- Amieva M., Peek R.M., Jr Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):64–78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
- Chen M.Y., He C.Y., Meng X., Yuan Y. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *WJG*. 2013 Jul 14;19(26):4242–51. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242.
- Sahara S., Sugimoto M., Vilaichone R.K., et al. Role of *Helicobacter pylori* cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2012 Sep 21;12:223. doi: 10.1186/1471-2334-12-223.
- Ter Horst R., Jaeger M., Smeekens S.P., Oosting M., et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell*. 2016; 167(4):1111e-24e. doi:10.1016/j.cell.2016.10.018.
- Liu Y., Xu Y., Wang Y., Yao Y., Yang J. Associations between interleukin gene polymorphisms and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Dec;45(12):1236–1244. doi: 10.1111/1440-1681.13021.
- Zhang X.S., Tegtmeyer N., Traube L., et al. A specific A/T polymorphism in Western tyrosine phosphorylation B-motifs regulates *Helicobacter pylori* CagA epithelial cell interactions. *PLoS Pathog*. 2015 Feb 3;11(2):e1004621. doi: 10.1371/journal.ppat.1004621.
- Matsunari O., Shiota S., Suzuki R., et al. Association between *Helicobacter pylori* virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, Japan. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):876–83. doi: 10.1128/JCM.05562-11.
- Miftahussurur M., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1535–47. doi: 10.1586/17474124.2015.1095089.
- Ramis I.B., Vianna J.S., Gonçalves C.V., von Groll A., Dellagostin O.A., da Silva P.E.A. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Apr;50(2):153–159. doi: 10.1016/j.jmii.2015.03.002.
- Toller I.M., Neelsen K.J., Steger M., et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response

- in its host cells. *Proc Nat Acad Sci. USA*. 2011 Sep 6;108(36):14944–9. doi: 10.1073/pnas.1100959108.
11. Shiota S., Watada M., Matsunari O., et al. *Helicobacter pylori* iceA, clinical outcomes, and correlation with cagA: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(1): e30354. doi: 10.1371/journal.pone.0030354.
 12. Kang J.M., Kim N., Lee D.H., et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2009 May-Jun;43(5):420–8. doi: 10.1097/MCG.0b013e318178d1d3.
 13. de Oliveira J. G., Rossi A. F.T., Nizato D. M., et al. Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. *Tumor Biol*. 2015 Dec;36(12):9159–70. doi: 10.1007/s13277-015-3593-x.
 14. Bockerstett K.A., DiPaolo R. J. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol. Hepatol*. 2017 Mar 14;4(1):47–53. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.005.
 15. Li Z.W., Wu Y., Sun Y., et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 14;16(14):1788–94. doi: 10.3748/wjg.v16.i14.1788.
 16. Stubljar D., Jeverica S., Jukic T. The influence of cytokine gene polymorphisms on the risk of developing gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Radiol Oncol*. 2015 Aug 21;49(3):256–64. doi: 10.2478/raon-2014-0041.
 17. Kawai M., Furuta Y., Yahara K., et al. Evolution in an on-cogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC microbial*. 2011 May 16;11:104. doi: 10.1186/1471-2180-11-104.
 18. Spoto B., Mattace-Raso F., Sijbrands E., et al. Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 Gene with cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;10:232–40. doi:10.2215/CJN.07000714.
 19. Pormohammad A., Mohtavinejad N., Gholizadeh P., et al. Global estimate of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019 Feb;234(2):1208–1218. doi: 10.1002/jcp.27114.
 20. Kodaman N., Pazos A., Schneider B. G., et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad. Sci. U S A*. 2014 Jan 28;111(4):1455–60. doi: 10.1073/pnas.1318093111.
 21. Miwa K., Okazaki S., Sakaguchi M., Mochizuki H., Kitagawa K. Interleukin-6, interleukin-6 receptor gene variant, small-vessel disease and incident dementia. *Eur J Neurol*. 2016; 23(3):656–63. doi:10.1111/ene.12921.
 22. Szkaradkiewicz A., Karpinski T. M., Drews M., et al. (2010) Natural killer cell cytotoxicity and immunosuppressive cytokines (IL-10, TGF-beta1) in patients with gastric cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:901564. doi: 10.1155/2010/901564.
 23. Zhuang W., Wu X. T., Zhou Y., et al. Interleukin 10–592 promoter polymorphism associated with gastric cancer among Asians: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Dig Dis Sci*. 2010 Jun;55(6):1525–32. doi: 10.1007/s10620-009-0922-1.
 24. Mommersteeg M.C., Yu J., Peppelenbosch M. P., Fuhler G. M. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Jan;1869(1):42–52. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.003.
 25. Puzianowska-Kuznicka M., Owczarż M., Wiczerowska-Tobis K., et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing*. 2016 Jun 3;13:21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x.
 26. Leja M., Wex T., Malfertheiner P. Markers for gastric cancer premalignant lesions: where do we go? *Dig Dis*. 2012;30(3):268–76. doi: 10.1159/000336990.
 27. Sampaio A. M., Balseiro S. C., Silva M. R., et al. Association Between IL-4 and IL-6 Expression Variants and Gastric Cancer Among Portuguese Population. *GE Port J Gastroenterol*. 2015 Jul 4;22(4):143–152. doi: 10.1016/j.jpge.2015.04.001.
 28. Davies R., Choy E. Clinical experience of IL-6 blockade in rheumatic diseases – implications on IL-6 biology and disease pathogenesis. *Semin Immunol*. 2014; 26:97–104. doi:10.1016/j.smim.-2013.12.002.
 29. Sugimoto M., Yamaoka Y., Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 14;16(10):1188–200. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1188.
 30. Kumar S., Kumari N., Mittal R. D., Mohindra S., Ghoshal U. C. Association between pro-(IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine variants and their serum levels and *H. pylori*-related gastric carcinogenesis in northern India. *Meta Gene*. 2015 Aug 26;6:9–16. doi: 10.1016/j.mgene.2015.07.008.
 31. Assis S., Marques C. R., Silva T. M., Costa R. S., Alcantara-Neves N. M., Barreto M. L., et al. IL10 single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Jun;19(3):168–73. doi: 10.1111/hel.12119.
 32. Cheng H. H., Chang C. S., Wang H. J., Wang W. C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2010 Aug;25(8):1443–51. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x.
 33. Chiurillo M. A. Role of gene polymorphisms in gastric cancer and its precursor lesions: current knowledge and perspectives in Latin American countries. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4503–15. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4503.
 34. Akdogan R. A., Ozgur O., Gucuyeter S., et al. A pilot study of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokine gene polymorphisms in reflux oesophagitis and peptic ulcer disease. *Bratisl. Lek. Listy*. 2014;115(4):221–8. doi: 10.4149/bll_2014_046.
 35. de Brito B. B., da Silva F. A. F., de Melo F. F. Role of polymorphisms in genes that encode cytokines and *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *World J Clin. Oncol*. 2018 Sep 14;9(5):83–89. doi: 10.5306/wjco.v9.i5.83.
 36. Qu X., Tang Y., Hua S. Immunological Approaches Towards Cancer and Inflammation: A Cross Talk. *Front Immunol*. 2018 Mar 20;9:563. doi: 10.3389/fimmu.2018.00563.
 37. Lio D., Scola L., Crivello A., et al. Inflammation, genetics and longevity: further studies on the prospective effects in men of IL-10–1082 promoter SNP and its interaction with TNF-alpha-308 promoter SNP. *J Med Genet*. 2003 Apr;40(4):296–9. doi: 10.1136/jmg.40.4.296.
 38. Kim J., Cho Y. A., Choi I. J., et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One*. 2012;7(1): e29643. doi: 10.1371/journal.pone.0029643.
 39. Liu S., Liu J. W., Sun L. P., et al. Association of IL10 gene promoter polymorphisms with risks of gastric cancer and atrophic gastritis. *J Int Med Res*. 2018 Dec;46(12):5155–5166. doi: 10.1177/0300060518792785.
 40. Anca Negovan, Mihaela Iancu, Emőke Fülöp, and Claudia Bănescu *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. *World J. Gastroenterol*. 2019 Aug 14;25(30):4105–4124. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4105.
 41. Graham D. Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):719–31.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
 42. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.