

УДК 616.329-002-06:616.33-008.1:612.017.1:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 β и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений рассматриваются в том числе на тканевом и клеточном уровнях, поэтому изучение полиморфизма генов интерлейкинов (ИЛ) при данной патологии становится актуальным. Генотипы ИЛ-1 β -511Т/Т, ИЛ-1 β 31С/С и ИЛ-1RN2/2 (антагониста рецептора ИЛ-1) ассоциируются с высоким риском осложненного течения ГЭРБ. При исследовании полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом и изменениями слизистой оболочки желудка, установлено, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т ассоциирован с более высоким локальным уровнем ИЛ-1 β . При этом уровень ИЛ-1 β был ниже у больных с эрозивным эзофагитом. Установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 и гаплотип ИЛ-1RN*2 / ИЛ-1В-31*Т связаны с повышенным риском рака желудка у *Helicobacter pylori*-позитивных больных. У пациентов с ГЭРБ генотип ИЛ-1 β -511Т/Т и гаплотип ИЛ-1 β -511Т/Т / ИЛ-1RN1/1 ассоциированы с низким риском рака пищевода. Таким образом, аллель ИЛ-1RN*2 и генотип ИЛ-1RN2/2 могут считаться независимыми предикторами прогрессирования ГЭРБ. Работы в этом направлении должны быть продолжены не только с учетом изменений слизистой оболочки желудка, наличия хеликобактериоза, но и характера пищеводного рефлюктата.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, полиморфизм генов, интерлейкины, *Helicobacter pylori*, рак пищевода

Поступила в редакцию 26.06.2020 г. Принята к печати 28.09.2020 г.

Для цитирования: Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 β и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:44–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

Для корреспонденции: Жилина Альбина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПК и ППС ЧГМА (672000, г. Чита, ул. Балябина, 14/411), ORCID: 0000-0002-4405-2975; e-mail: albina1228@yandex.ru

The role of interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori* infection and the state of the gastric mucosa in the development and progression of gastroesophageal reflux disease

A.A. Zhilina, N.V. Lareva, E.V. Luzina

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary: The mechanisms of the gastroesophageal reflux disease (GERD) development and its complications are analyzed on the tissue and cell levels. That's why studying polymorphism of interleukin (IL) genes is important. Genotypes IL1 β -511T/T, IL1 β 31C/C and IL1RN2/2 (receptor antagonist IL1) associate with high risk of complicated course of GERD disease. Researching genes polymorphism of the pro-inflammatory cytokines of the patients having gastroesophageal reflux disease and changes in gastric mucosa it was determined that genotype IL1 β -511T/T is associated with the deeper local level of IL1 β . Meanwhile the patients having erosive esophagitis had lower level of IL1 β . It was determined that genotype IL1RN2/2 and haplotype IL1RN*2 / IL1B-31*Т are connected with the high risk of esophagus cancer of patients having *Helicobacter pylori*. Genotype IL1 β -511T/T and haplotype IL1 β -511T/T / IL1RN1/1 of the patients having GERD are associated with the low risk of the esophagus cancer. So, the allele IL1RN*2 and genotype IL1RN2/2 can combine by independent predictors of GERD progression. The study of this field should be continued taking into account not only changes in gastric mucosa, presence of helicobacteriosis, but also the nature of gastroesophageal reflux.

Keywords: gastroesophageal reflux, gene polymorphism, interleukin, *Helicobacter pylori*, esophagus cancer

Received: 26 June 2020; Accepted: 28 September 2020

For citation: Zhilina AA, Lareva NV, Luzina EV. The role of interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist polymorphism genes, *Helicobacter pylori* infection and the state of the gastric mucosa in the development and progression of gastroesophageal reflux disease. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:44–8. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48

Corresponding author: Albina A. Zhilina, MD, PhD, associate professor, Chita State Medical Academy (14/411 Balabina St., Chita, 672000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4405-2975; e-mail: albina1228@yandex.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных в популяции заболеваний: ее клинические и эндоскопические признаки обнаруживаются у 8–25% населения в зависимости от страны, расы и пола. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 11–15%. Эта болезнь редко приводит к смерти, однако она ассоциирована с высокой заболеваемостью и серьезными осложнениями, такими как изъязвление и пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, что позволяет рассматривать ГЭРБ в качестве одного из ведущих факторов риска аденокарциномы этого отдела пищеварительного тракта [1]. Рак пищевода стоит на шестом месте среди причин онкологической смертности во всем мире и представляет собой агрессивный тип опухоли [2].

В последние годы механизмы развития ГЭРБ и ее осложнений рассматриваются на тканевом и клеточном уровнях. При изучении повреждений слизистой оболочки пищевода учитывается характер воспаления, реализуемого через широкий спектр биологических медиаторов, включающий в себя вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины и факторы роста, продуцируемые как клетками иммунной системы (макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами), так и неиммунными эпителиальными и мезенхимальными клетками [1].

При неэрозивной ГЭРБ изменения слизистой оболочки пищевода не выявляются, но тем не менее это заболевание снижает качество жизни пациентов. В патогенезе неэрозивных изменений слизистой оболочки предполагается участие цитокинов и хемокинов. Роль провоспалительных цитокинов здесь была продемонстрирована Н. Isomoto et al. [3], которые изучали взаимосвязь между содержанием провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в слизистой оболочке пищевода и частотой симптомов рефлюкса. Между уровнями ИЛ-8, ИЛ-1 β и рецидивами заболевания авторами была выявлена сильная положительная связь, а с такими факторами как пол, возраст, индекс массы тела, курение, алкоголь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и хеликобактериоз подобной зависимости не обнаружено.

ГЭРБ – это состояние, связанное не только с эзофагитом, но и моторными нарушениями. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-6, могут быть причастны к нарушениям сократимости пищевода [4]. Таким образом, цитокины могут быть связаны и с двигательными нарушениями, и с воспалением слизистой оболочки пищевода. В связи с этим изучение полиморфизмов генов ИЛ, которые считаются предикторами неблагоприятного течения многих воспалительных заболеваний, в том числе опухолевых трансформаций, у пациентов с патологией пищевода и желудка остается крайне

актуальным. Было обнаружено, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т, ИЛ-1 β -31С/С и ИЛ-1RN2/2 (антагониста рецептора ИЛ-1) ассоциируется с высоким риском осложненного течения ГЭРБ.

Первый доклад, посвященный изучению данных полиморфизмов у пациентов с жалобами на изжогу и регургитацию, имеющих эндоскопические признаки ГЭРБ и положительный тест на хеликобактериоз, был представлен в 2003 г. О.Р. Koivurova et al. [5]. Установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 более распространен при эзофагите у *Helicobacter pylori*-отрицательных пациентов, чем в контроле и среди лиц с симптомами рефлюкса без эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода (27 и с 9%, соответственно). Генотип ИЛ-1 β -511Т/Т несколько чаще регистрировался у лиц с эзофагитом, не имевших *H. pylori*, но разница по этому показателю статистически значимо не отличалась от контроля. В то же время комбинированный генотип ИЛ-1RN2/2 / ИЛ-1 β -511Т/Т чаще встречался у пациентов с эзофагитом, чем в контроле и у лиц без эзофагита (23 и 6%, соответственно).

Изучение перечисленных полиморфизмов при рефлюкс-эзофагите у пациентов, инфицированных *H. pylori*, показало обратные результаты. В работе японских авторов, проведенной на материале 320 наблюдений, было определено, что рефлюкс-эзофагит и симптомы ГЭРБ, чаще имели *H. pylori*-отрицательные пациенты. У больных с положительным уреазным дыхательным тестом чаще встречалась атрофия слизистой оболочки тела желудка. Инфицированные *H. pylori* люди по воспалительному аллелю ИЛ-1 β -511*Т имели низкий риск рефлюкс-эзофагита (отношение шансов – 0,06, $p=0,01$) и симптомов ГЭРБ (отношение шансов – 0,1, $p=0,04$) по сравнению с гомозиготами по аллелю ИЛ-1 β -511*С. Сделаны выводы о том, что провоспалительный генотип ИЛ-1 β связан с повышенным риском атрофии слизистой оболочки желудка и низким риском ГЭРБ [6]. Аналогичные данные получены турецкими исследователями, которые показали, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т чаще встречается у здоровых, чем у лиц, имеющих рефлюкс-эзофагит [7].

Учеными из Индии, проводившими исследование полиморфизма генов ИЛ-1 β и ИЛ-1R на 144 пациентах с ГЭРБ и 368 потенциально здоровых лицах, также выявлена позитивная роль генотипа ИЛ-1 β -511Т/Т. Генотипы ИЛ-1RN 1/2 и 2/2 были ассоциированы с более выраженными проявлениями заболевания. У пациентов с комбинированным гаплотипом ИЛ-1 / ИЛ-1R-511*Т / ИЛ-1RN*1 отмечалось наиболее благоприятное течение заболевания [8]. Исследование полиморфизма ИЛ-1 β -31С/Т, проведенное в Бразилии на 98 больных ГЭРБ и на 285 контрольных наблюдениях, показало, что генотип ИЛ-1 β -31С/С у пациентов без *H. pylori* имел отрицательную связь с ГЭРБ, а аллель ИЛ-1RN*2 с ней ассоциировалась [9].

Заболевания пищевода зачастую протекают в сочетании с изменениями в слизистой оболочке желудка.

Авторами из Кореи были выдвинуты предположения о том, что за счет синтеза ИЛ-1 слизистой оболочкой желудка происходит изменение выработки соляной кислоты с уменьшением возможности развития ГЭРБ. Была изучена взаимосвязь между уровнем ИЛ-1 в слизистой оболочке желудка и генотипами ИЛ-1 β -511, между секрецией ИЛ-1RN и различными клиническими вариантами ГЭРБ. Получены значимые различия по полу, индексу массы тела и наличию хеликобактериоза у пациентов с эрозивным эзофагитом. В то же время лица с генотипом ИЛ-1 β -511Т/Т имели более высокий уровень ИЛ-1 β в слизистой оболочке желудка, чем лица с генотипом ИЛ-1 β -511С/С: 112,4 \pm 14,3 и 59,5 \pm 11,6 пк/мг, соответственно ($p=0,011$). При этом уровень ИЛ-1 β у больных эрозивным эзофагитом был ниже, чем в контроле и у лиц с минимальными изменениями слизистой оболочки пищевода и неэрозивной ГЭРБ: 52,0 \pm 9,9, 107,8 \pm 12,6, 103,1 \pm 13,5 и 83,8 \pm 0,079 пг/мг, соответственно ($p<0,05$) [10].

В доказательство общности патогенетической роли полиморфизма генов ИЛ-1 β и антагониста рецептора ИЛ-1 у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка рядом авторов выявлена зависимость генетических изменений с развитием ряда патологических процессов, в том числе аденокарциномы желудка. Была обнаружена сильная связь между носительством генотипа ИЛ-1 β +3954Т и мультиатрофическим гастритом. Положительная, но слабая связь выявлена между носительством аллеля ИЛ-1RN2 и мультифокальной атрофией [11]. Исследование, проведенное в Германии на 278 пациентах, подтвердило ранее полученные данные о том, что генотипы ИЛ-1 β -511С/Т, ИЛ-1 β -31С/Т и ИЛ-1RN1/2 не связаны с повышенным риском атрофического гастрита и не могут быть использованы как прогностические факторы [12].

В исследовании из Калифорнии в 2005 г. на пациентах с *H. pylori*-инфекцией, положительной по CagA-токсину (166 человек с аденокарциномой желудка и 536 – контроль), было показано, что, как аллель ИЛ-1RN2, так и CagA-положительный профиль, можно считать независимыми факторами риска некардиального рака желудка [13]. Позже данное исследование было продолжено и расширено: в него вошли 248 человек с аденокарциномой желудка и 770 человек группы контроля. Было установлено, что генотип ИЛ-1RN2/2 связан с повышенным риском некардиального рака желудка у *H. pylori*-положительных лиц [14]. Повышенный риск рака желудка у носителей аллеля ИЛ-1RN*2 также был подтвержден итальянскими специалистами, кроме того, они установили значимую связь этого состояния с носительством аллеля ИЛ-1 β -31*Т. Анализ гаплотипов показал повышение риска рака желудка при сочетании аллелей ИЛ-1RN*2 и ИЛ-1 β -31*Т [15]. Однако в другом исследовании из Италии было установлено, что в южной популяции (город Сан-Джовани-Ротондо) гаплотип ИЛ-1 β -31*С / ИЛ-1RN*2 выполняет защитную роль

при раке желудка, и не было получено различий в частотах генотипа и аллелей в локусах ИЛ-1 β -511С/Т, ИЛ-1RN1/2 и фактора некроза опухоли-альфа [15, 16]. Противоположные данные были зафиксированы в Таиланде и Мексике: показана значимая связь между риском аденокарциномы желудка и носительством аллеля ИЛ-1 β -31*С [17, 18].

В ряде работ, посвященных взаимосвязи между полиморфизмом генов ИЛ-1 и антагониста рецептора ИЛ-1 у хеликобактер-инфицированных пациентов, не было установлено различий между здоровыми и больными раком желудка [19, 20]. Однако в метаанализе, включившем 18 исследований ИЛ-1 β -511, 21 исследование ИЛ-1 β -31, 10 исследований ИЛ-1 β -3954 и 20 исследований ИЛ-1RN было показано, что носительство аллелей ИЛ-1 β -511*Т и ИЛ-1RN*2 связано с повышенным риском рака желудка и еще более – аденокарциномы некардиального типа. Ведущую роль данные аллели играли среди европеоидов, а не азиатов [21]. В более поздней работе из Казахстана, где изучалась взаимосвязь полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и рака желудка у *H. pylori*-положительных пациентов, установлено, что гаплотип ИЛ-1 β -511*Т / ИЛ-1 β -31*С / ИЛ-1RN*2 и хеликобактериоз можно считать независимыми факторами, увеличивающими риск гастрита и аденокарциномы желудка [22].

В настоящее время становится понятным, что полиморфизмы генов ИЛ-1 β и ИЛ-1RN играют важную роль в патологии пищевода и желудка. Можно предположить, что они могут участвовать не только в развитии ГЭРБ, но и иметь более широкое значение, как факторы, способствующие прогрессированию воспаления и формированию метаплазии, как в желудке, так и в пищеводе, однако до сегодняшнего дня работы в этом направлении демонстрировали противоречивые результаты. Так, учеными из Тайваня было показано, что генотипы ИЛ-1 β -511Т/Т и аллель ИЛ-1-31С связаны с повышенным риском рефлюкс-эзофагита, при этом не выявлено никакой зависимости с инфекцией *H. pylori* [23]. В чешском исследовании, проведенном на 333 пациентах с ГЭРБ (165 человек – контроль), установлено, что гаплотипы ИЛ-1 могут быть ассоциированы с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Барретта [24]. Однако в метаанализе, направленном на выявление связи между полиморфизмом ИЛ-1 β -511(С/Т) и риском ГЭРБ, основанном на восьми исследованиях со 1119 пациентами с гастроэзофагеальным рефлюксом, не выявлено определенных ассоциаций между изученными аллелями и генотипами и предрасположенностью к ГЭРБ [25]. В то же время в работах, посвященных изучению цитокинового профиля у лиц с пищеводом Барретта и аденокарциномой, была показана роль Т-хелперов в инициации эзофагита. При развитии аденокарциномы пищевода в сыворотке крови значительно возрастает содержание, как про-, так

и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, ИЛ-2 и ИЛ-10) [26]. Известно, что системное воспаление связано с неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях. Так, у пациентов с раком пищевода на фоне повышения в опухолевой ткани концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа) в сыворотке крови отмечается возрастание уровня С-реактивного белка. При этом избыточная экспрессия опухолевой тканью ИЛ-1 β считается потенциально независимым фактором, влияющим на системное воспаление, которое в свою очередь связано с уменьшением выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [27]. Можно предположить, что полиморфизм гена ИЛ-1 способен быть самостоятельным фактором риска неблагоприятного течения ГЭРБ, в том числе с развитием рака пищевода. Например, в работе японских ученых показано, что аллель ИЛ-1 β -511*Т и генотип ИЛ-1 β -511Т/Т значительно чаще встречаются при рефлюкс-эзофагите и у пациентов с раком желудка [28]. В то же время в Индии при изучении полиморфизма ИЛ-1 β -511 и ИЛ-1RN при раке пищевода установлено, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т и гаплотип ИЛ-1 β -511Т/Т / ИЛ-1RN1/1 ассоциированы с низким риском рака пищевода [29].

Выводы

Вероятно, что аллель ИЛ-1RN*2 и генотип ИЛ-1RN2/2 можно причислить к независимым факторам риска прогрессирования ГЭРБ, в том числе с развитием метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Имеются спорные данные о взаимосвязи полиморфизма гена ИЛ-1 β с течением и прогрессированием ГЭРБ. Работы в этом направлении должны быть продолжены. Известно, что лишь в 50 % случаев ГЭРБ ассоциировано с кислотностью желудочного содержимого, и около 40 % подобных поражений приходится на смешанный (слабокислый) рефлюкс, а 10 % случаев ГЭРБ связано с забросом в пищевод желчных кислот и формированием слабощелочного рефлюкса [30]. При этом именно щелочной характер рефлюкса ассоциируют с высоким риском пищевода Барретта и аденокарциномы [31]. Необходимо дальнейшее изучение полиморфизмов генов ИЛ-1 β и ИЛ-1RN не только при изменениях в желудке и хеликобактериозе, но и с учетом характера пищеводного рефлюктата.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В., Андреев Д.Н., Кладовикова О.В., Малышев И.Ю. Особенности функциональной активности макрофагального иммунитета при

- гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от типа рефлюктата: in vitro модель. *Терапевтический архив*. 2018;2:19–23. [Lyamina SV, Maev IV., Kalish SV, Andreev DN, Kladovikova OV, Malyshev IYu. Features of the functional activity of macrophage link of immunity with gastroesophageal reflux disease depending on the type of reluctant: in vitro model. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;2:19–23 (In Russ).]
2. Zheng L, Yin J, Wang L, Wang X, Shi Y, Shao A, Tang W, et al. Interleukin 1B rs16944 G>A polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Clini Biochem*. 2013;46(15):1469–73.
3. Isomoto H, Wang AP, Nishi Y, Matsumoto A, Shikuwa S, Mizuta Y, et al. Interleukin 8 and 1 beta and RANTES levels in esophageal mucosa predict recurrence of endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Hepato-gastroenterol*. 2008;55(82–83):482–5.
4. Rieder F, Cheng L, Harnett KM, Chak A, Cooper GS, Isenberg G, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterol*. 2006;132(1):154–65.
5. Koivurova OP, Karhukorpi JM, Joensuu ET, Koistinen PO, Valtonen JM, Karttunen TJ, et al. IL-1 RN 2/2 genotype and simultaneous carriage of genotypes IL-1 RN 2/2 and IL-1 beta-511 T/T associated with oesophagitis in Helicobacter pylori-negative patients. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(12):1217–22.
6. Ando T, El-Omar EM, Goto Y, Nobata K, Watanabe O, Maeda O, et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut*. 2006;55(2):158–64.
7. Akçil G, Doğan İ, Cengiz M, Engin ED, Doğan M, Ünal S, et al. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):81–5.
8. Chourasia D, Achyut BR, Tripathi S, Mittal B, Mittal RD, Ghoshal UC. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: The presence of IL-1B-511*Т/IL-1RN*1 (Т1) haplotype may protect against the disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2704–13.
9. Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Santos A, De Oliveira AG, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterol*. 2004;127(1):73–9.
10. Kim JJ, Kim J, Hwang S, Kim JY, Kim JY, Choi YJ, et al. Relationship of interleukin-1 β levels and gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;28(1):90–8.
11. Zabaleta J, Camargo MC, Piazuelo MB, Fontham E, Schneider BG, Sicinschi LA, et al. Association of interleukin-1 beta gene polymorphisms with precancerous gastric lesions in African Americans and Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):163–71.
12. Kupcinskas L, Wex T, Kupcinskas J, Leja M, Ivanauskas A, Jonaitis LV, et al. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1189–95.
13. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AMC, Saraiva IEB, da Silva DA, de Oliveira CA. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 2005;115(5):678–83.
14. Crusius JBA, Canzian F, Capella G, Pena AS, Pera G, Sala N, et al. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST). *Ann Oncol*. 2008;19(11):1894–902.
15. Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):1941–8.
16. Perri F, Piepoli A, Bonvicini C, Gentile A, Quitadamo M, Di Candia M, et al. Cytokine gene polymorphisms in gastric cancer

- patients from two Italian areas at high and low cancer prevalence. *Cytokine*. 2005;30(5):293–302.
17. Yamada S, Matsuhisa T, Makonkawkeyoon L, Chaidatch S, Kato S, Matsukura N. Helicobacter pylori infection in combination with the serum pepsinogen I/II ratio and interleukin-1 beta-511 polymorphisms are independent risk factors for gastric cancer in Thais. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1169–77.
 18. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, Hold G, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer*. 2005;114(2):237–41.
 19. Ito H, Kaneko K, Makino R, Konishi K, Kurahashi T, Yamamoto T, et al. Interleukin-1beta gene in esophageal, gastric and colorectal carcinomas. *Oncol Rep*. 2007;18(2):473–81.
 20. Persson C, Engstrand L, Nyren O, Hansson LE, Enroth H, Ekstrom AM, Ye WM. Interleukin 1-gene polymorphisms and risk of gastric cancer in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):339–45.
 21. Xue HP, Lin B, Ni PH, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1604–17.
 22. Kulmambetova GN, Imanbekova MK, Logvinenko AA, Suka-shev AT, Filipenko ML, Ramanculov EM. Association of cytokine gene polymorphisms with gastritis in a Kazakh population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7763–8.
 23. Cheng H, Chang C, Wang H, Wang W. Interleukin-1 β and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1443–51.
 24. Izakovicova HL, Borilova LP, Hrdlickova B, Marek F, Dolina J, Rihak V, Kala Z. Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Hum Immunol*. 2013;74(9):1161–9.
 25. Xue MM, Li J, Li W, Wang DX. Association of interleukin-1B gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus*. 2016;13(1):74–9.
 26. Kavanagh ME, Conroy MJ, Clarke NE, Gilmartin NT, O'Sullivan KE, Feighery R, et al. Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from refluxoesophagitis to Barrett oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Cancer Lett*. 2016;370(1):117–24.
 27. Deans DAC, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KCH. Elevated tumour interleukin-1 beta is associated with systemic inflammation: A marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1568–75.
 28. Muramatsu A, Azuma T, Okuda T, Satomi S, Ohtani M, Lee S, et al. Association between interleukin-1 beta-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40(9):873–7.
 29. Upadhyay R, Jain M, Kumar S, Ghosh UC, Mittal B. Potential influence of interleukin-1 haplotype IL-1 beta-511*T-IL-1RN*1 in conferring low risk to middle third location of esophageal cancer: A case-control study. *Hum Immunol*. 2008;69(3):179–86.
 30. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58(2):295–309.
 31. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:28–36. [Kaybysheva VO, Trukhmanov AS, Storonova OA. Morphofunctional changes in the esophagus with GERD, depending on the nature of refluxate. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;5:28–36 (In Russ).]