

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой  
\_\_\_\_\_ Е. И. Шишацкая  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при  
хронических гастритах, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

06.04.01 Биология

020400.68.05 Реконструктивная биоинженерия

Научный руководитель \_\_\_\_\_ профессор, д.м.н.О.В. Смирнова

подпись, дата

Выпускник \_\_\_\_\_ М. А. Малинчик

подпись, дата

Рецензент \_\_\_\_\_ к.б.н., с.н.с. лаборатории

подпись, дата клинической патофизиологии

НИИ МПС О. Л. Москаленко

Красноярск 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
1.1 Клинико-эпидемиологические особенности хронических гастритов.....	6
1.2 Роль клеточного звена иммунитета в воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.....	10
1.3 Роль гуморального звена иммунитета в воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.....	13
При раке желудка антитела, продуцируемые против опухолевых антигенов, могут оказывать защитное действие на опухоль, защищая ее от воздействия субпопуляций цитотоксических лимфоцитов. Таким образом, скрывая антигенные детерминанты опухоли от воздействия клеток иммунной системы, они способствуют неэффективности клеточного и гуморального иммунного ответа [67], а также антител к TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , регулирующих активность провоспалительных цитокинов, блокируя их действие и усугубляя нарушения цитокиновой регуляции иммунного ответа [96, 99, 101, 103].....	15
II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	16
2.1 Объект исследования.....	16
2.2 Иммунологические методы исследования.....	19
2.3 Статистические методы исследования.....	20
III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.....	22
3.1 Особенности клеточного звена иммунитета у больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H.</i> <i>pylori</i> -инфекцией.....	22
3.2 Состояние гуморального звена иммунитета у больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H.</i> <i>pylori</i> -инфекцией.....	27
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	30
ВЫВОДЫ.....	32
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	33

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы

кислорода

ИФА – иммуноферментный анализ

СОЖ – слизистая оболочка

желудка

ХАГ – хронический атрофический

гастрит ХГ – хронический гастрит

*H. pylori*–

*Helicobacter pylori* Ig –

иммуноглобулин

SIgA – секреторный белок

Th (T helper) – Т- лимфоцит- хелпер

TNF (tumor necrosis factor) – факторнекрозаопухоли

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Гастрит – общее понятие, которое используется для обозначения различных по происхождению и течению воспалительных и дистрофических нарушений слизистой оболочки желудка. В зависимости от интенсивности и длительности действия поражающих факторов, патологический процесс может быть острым, протекающим преимущественно с воспалительными изменениями, или же хроническим — сопровождающимся структурной перестройкой слизистой оболочки желудка, а также прогрессирующей атрофией.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гастритом страдают более 80% жителей Земли, следовательно проблема гастрита является одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. К наиболее опасной форме относится хронический атрофический гастрит (ХАГ), являющийся провоцирующим фактором возникновения и прогрессирования рака желудка.

На сегодняшний день ХГ страдают не только взрослые, но и дети школьного возраста. Существует несколько причин возникновения заболевания - неправильный режим питания: поспешная еда, не разжеванная пища или еда всухомятку; употребление слишком горячей или слишком холодной пищи; употребление в пищу пикантных блюд. Чаще всего заболевание развивается у людей, находящихся в состоянии нервно-психического напряжения, злоупотребляющих алкоголем и курением. Но все-таки основным патогенетическим фактором возникновения хронического гастрита является инфекция *Helicobacter pylori*. Установлено, что наличие данной инфекции способствует развитию глубоких дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Таким образом, хронический гастрит является достаточно важной социальной и медицинской проблемой. Заболевание широко

распространенно, имеет отрицательное влияние на состояние здоровья человека, на его трудовую и социальную сферу, является фактором риска в развитии язвенной болезни, рака желудка. Поэтому изучение иммунологических и метаболических аспектов патогенеза ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией позволит осуществлять не только прогноз течения заболеваний, но и разрабатывать способы коррекции *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

**Цель:** изучить особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при хронических гастритах, ассоциированных с *Helicobacter pylori* для определения факторов риска прогрессирования заболевания.

**Задачи:**

1) изучить особенности клеточного звена иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите, инфицированных *H. pylori*;

2) изучить особенности гуморального звена иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите, инфицированных *H. pylori*;

3) выявить факторы риска при прогрессировании хронических гастритов.

# I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Клинико-эпидемиологические особенности хронических гастритов

Хронический гастрит является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта [3, 6, 7, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 80% населения мира страдают хроническим гастритом [4]. Считается, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из распространенных причин хронического гастрита, и степень тяжести хронического гастрита зависит от вирулентности штаммов *H. pylori*, а развитие атрофии - от генетической предрасположенности и индивидуальной реакции на инфицирование *H. pylori* [8, 10, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Структурные изменения слизистой оболочки желудка, возникающие при хроническом гастрите, приводят к нарушению основных функций желудка, прежде всего кислотообразующих и пепсинообразующих [1]. Одной из важных эпидемиологических особенностей хронического гастрита является их предраковый потенциал. Таким образом, при нормальной структуре слизистой оболочки желудка (СОЖ) 10-летний риск развития рака желудка составляет менее 1%, при хроническом аутоиммунном гастрите с тяжелой атрофией он составляет 1–9%, а при хроническом, связанном с НР гастрите с выраженной атрофией - 4–30%. В связи с этим функционально-морфологическое исследование желудка при различных типах хронического гастрита у человека позволяет предвидеть возможные варианты дальнейшего развития патологии, проводить патогенетическое лечение и предотвращать прогрессирование заболевания [2].

Инфекция *H. pylori* считается наиболее распространенной бактериальной инфекцией человека. Присутствие *H. pylori* в организме приводит к изменению функциональной активности лейкоцитов, в результате чего его защитные свойства снижаются, что способствует

длительной сохранности возбудителя. Бактерия вызывает иммуно-воспалительную реакцию, способствуя тем самым гибели клеток собственного тела. Все это содействует развитию глубоких дистрофических и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, что в итоге приводит к появлению рака желудка. Частота изменений СОЖ при гастритах меняется и их тяжесть увеличивается с возрастом пациента, а также в значительной степени зависит от места и условий жизни людей, что явно связано с заражением *H. pylori* [2].

Атрофический гастрит зачастую протекает бессимптомно в течение многих лет и остается недиагностированным. Большинство исследований показали, что риск развития рака желудка увеличивается параллельно с тяжестью атрофического гастрита. Вероятность развития рака желудка прямо пропорциональна степени атрофических изменений, обнаруживаемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [5].

Патогенез хронического атрофического гастрита также связан с *H. pylori* [5] и является ассоциированным с хеликобактерной инфекцией [11]. Атрофический гастрит в половине случаев сочетается с элементами структурной перестройки слизистой оболочки. Хронический атрофический гастрит обусловлен истончением слизистой оболочки, уменьшением количества желез и секреторной недостаточностью желудка. Изменяются эпителиальные клетки оставшихся желез желудка: уменьшается количество главных и париетальных клеток, происходит мукоидизация главных клеток, появляются гибриды, которые объединяют признаки разных клеток. Атрофические проявления могут происходить по-разному в разных частях желудка. Более того, процесс атрофии захватывает железы желудка или избирательно влияет на клетки. Атрофия желез заключается в уменьшении количества клеток, продуцирующих пепсины, и париетальных клеток, выделяющих соляную кислоту [12].

Возникновение и прогрессирование атрофического гастрита

обусловлено экзогенными и эндогенными факторами [13]. Экзогенные факторы включают: инфекцию *H. pylori*, длительное лечение, радиационное облучение и многое другое. Эндогенными факторами, приводящими к возникновению атрофического гастрита, являются: нарушение обмена веществ, эндокринные дисфункции, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта - панкреатит, холецистит, энтероколит и многие другие.

Атрофический гастрит - предраковая патология [16, 17].

Рак желудка является одной из основных причин смертности рака. В настоящее время механизмы патогенеза рака желудка остаются недостаточно изученными. В то же время наиболее распространенной причиной некардиального рака желудка является инфекция организма *H. pylori*, начиная с 1994 г., классифицированная ВОЗ как канцероген [18].

Японские ученые занимают лидирующие позиции в мире в исследованиях, связанных с ранней диагностикой и профилактикой рака желудка. Като М. и Асака М., проанализировав обширный опыт ведения пациентов с раком желудка, пришли к выводу, что необходима комбинация эрадикации *H. pylori*, как в качестве первичной профилактики, скрининга людей с предраковыми изменениями, так и вторичной профилактики злокачественных новообразований, для устранения рака желудка в Японии [27]. Японские авторы предложили систему стратификации риска рака желудка ABC (D), основанную на определении антител к *H. pylori* и концентрации пепсиногена в сыворотке (таблица 1). Согласно этой системе группы С и D имеют высокий риск развития злокачественных опухолей желудка. Эта система предложила специальную стратегию ранней диагностики пациентов с повышенным риском развития рака желудка, что может значительно снизить, кроме того, стоимость лечения этой патологии (рис. 1).

Таблица 1.

**Стратификация риска рака желудка по системе ABC(D)**

Группа	A	B	C	D
Определение антител к <i>H. pylori</i>	-	+	+	+
Определение пепсиногенов в сыворотке крови	-	-	+	+
Риск рака желудка	Низкий			Высокий
Относительный риск	1,00	4,20	11,23	14,81
Кратность эндоскопического обследования	Каждые 5 лет	Каждые 3 года	Каждые 2 года	Ежегодно

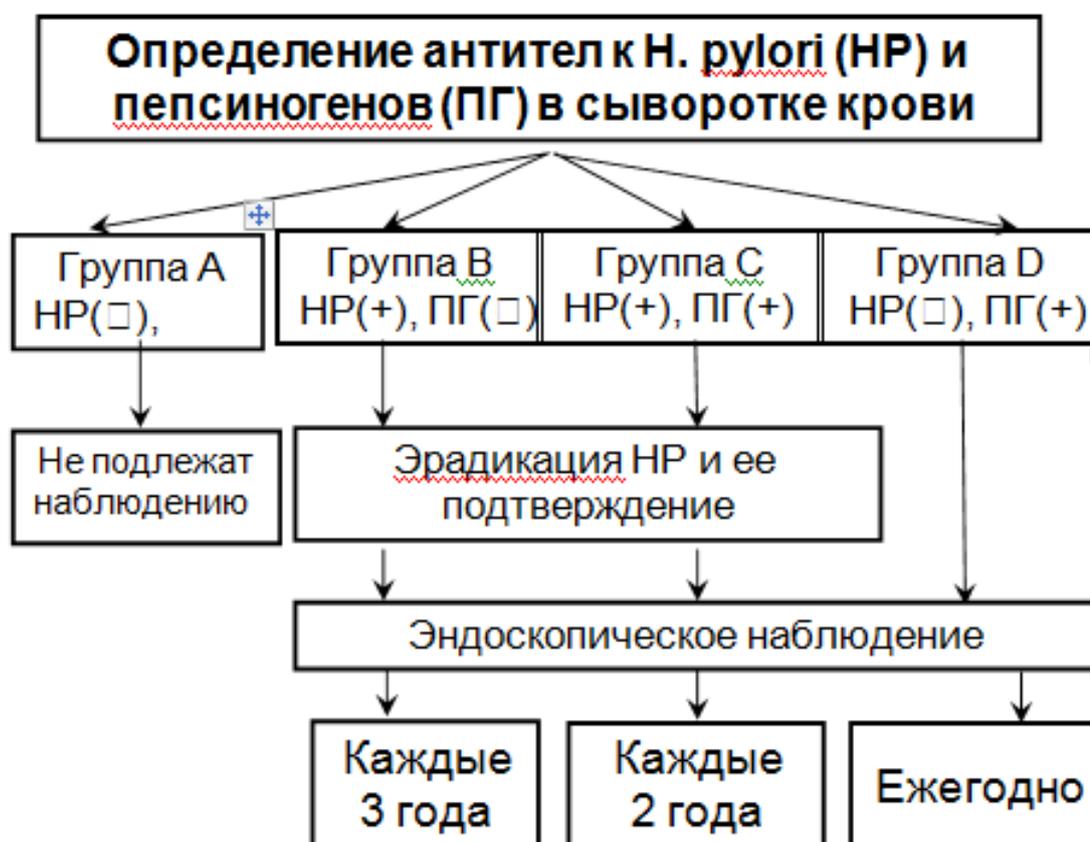


Рисунок 1. Стратегия элиминации рака желудка.

## 1.2 Роль клеточного звена иммунитета в воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Иммунная система подразделяется на клеточный иммунитет (макрофаги, дендритные клетки, НК - клетки, Т- и В - лимфоциты) и гуморальный иммунитет (антитела). Клеточный иммунитет - одна из важнейших составляющих защиты организма. В ответ на инфекцию *H. pylori* клетками иммунной системы вырабатываются цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, MCP-1), привлекающие лимфоциты Th1 [30, 32, 33, 36, 40, 43, 47, 50]. Благодаря активированным лимфоцитам развивается клеточный иммунный ответ, направленный на уничтожение патогена [28]. Клетки Th1 активируют макрофаги, которые вследствие продукции бактерицидных компонентов разрушают чужеродные антигены [29, 31].

Один из вариантов Th1-ответа возникает из-за цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров), которые запускают механизм апоптоза перфорин-гранзима в инфицированных клетках-мишенях. Происходит разрушение пораженной клетки и внутриклеточного возбудителя. Остатки мертвых клеток утилизируют макрофаги [33].

*H. pylori* является внеклеточным патогеном, поэтому иммунная система организма должна активировать гуморальный иммунный ответ, то есть образование антител. Следовательно, в этом случае активация клеточного иммунного ответа является «дефектной» и способствует сохранению возбудителя [34].

Во-первых, клетки Th1 активируют макрофаги путем передачи костимулирующего сигнала через взаимодействие CD154 (на поверхности клеток Th1) с молекулой CD40 (на мембране макрофагов), а также через цитокины (IFN $\gamma$ , IL-2) [35]. Макрофаги разрушают антигены из-за продукции бактерицидных компонентов (оксид азота и кислородные радикалы). Однако *H. pylori* способна ингибировать действие активных веществ макрофагов за счет их нейтрализации каталазой и

супероксиддисмутазой, что способствует ее выживанию [37, 41]. Но в то же время активные формы кислорода, вырабатываемые макрофагами, приводят к гибели собственных клеток слизистой оболочки желудка, что повышает риск развития атрофии [38, 42].

Причинами нарушения выведения *H. pylori* могут быть также изменения количественного содержания и функционирования Т-лимфоцитов. Количество функционирующих лимфоцитов уменьшается из-за влияния на них факторов патогенности *H. pylori*, которые способствуют их апоптозу [39]. В то же время Th1-лимфоциты более чувствительны к апоптозу, чем Th2-клетки [46], что приводит к формированию Th1-клеточного иммунодефицита [44]. Помимо уменьшения количества Т-лимфоцитов, наблюдается изменение состава субпопуляции. Вполне вероятно, что изменение популяционного состава лимфоцитов может нарушить передачу сигнала об антигене и привести к недостаточной активации АПК, что способствует формированию иммунологической толерантности к бактерии и ее персистенции [45]. Следовательно, реализация клеточного иммунного ответа неэффективна против *H. pylori*.

Развитие гуморального иммунного ответа, осуществляемого Th2-лимфоцитами, также не приводит к разрушению возбудителя [49, 51]. Для активации Th2-клеток требуется взаимодействие лимфоцитов с АПК (макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами), экспрессирующими молекулы гистосовместимости класса II. Однако при инфицировании *H. pylori* активируются так называемые «непрофессиональные АПК» - мукоциты слизистой оболочки желудка, экспрессирующие DR-антигены, не обеспечивающие процессинг *H. pylori*-антигенов [48]. Из-за чего полноценная антигенспецифическая реакция не реализуется, а эффект от взаимодействия «непрофессиональных АПК» и Т-клеток при провоспалительных цитокинах сводится к развитию мононуклеарного воспаления в слизистой оболочке желудка [55, 52].

Таким образом, при реализации защитных механизмов против *H.*

*pylori* иммунный ответ Th1 / Th2 дисрегулируется по отношению к Th1-типу, то есть активируется клеточная связь, в результате которой вместо уничтожения патогена гибнут иммунокомпетентные клетки, что вызывает нарушение компенсаторного потенциала микроорганизма [46, 53, 57]. Гуморальный иммунный ответ, запускаемый антигенами *H. pylori*, также некомпетентен и способствует персистенции инфекции.

При раке желудка наблюдается уменьшение количества лимфоцитов, резкое снижение содержания Т-клеток [54], тогда как, по мнению некоторых авторов, количество В-лимфоцитов увеличивается. Благодаря активации Т-хелперов 1-го типа под влиянием цитокинов развивается Th1 - иммунный ответ на опухоль [58, 62, 64]. Пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов увеличивается. [56]. Интерфероны альфа, гамма и интерлейкин 18 стимулируют функциональную активность NK- и CD8 + клеток, являющимися основными эффекторами противоопухолевого иммунитета при раке желудка. [58, 60, 64, 71]. Таким образом, при раке желудка на фоне *H. pylori* развивается неэффективный иммунный ответ, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ или нейтрофилы) являются классическими фагоцитами и действуют как антиген-презентирующие клетки для Т-лимфоцитов. Нейтрофилы сначала мигрируют в область воспаления под действием индуцированных *H. pylori* хемоаттрактантов и уничтожают бактерии путем фагоцитоза. Воспалительный процесс увеличивает относительное содержание нейтрофилов, и, как следствие, их адгезия и фагоцитарная активность возрастают, но впоследствии их активность снижается [59]. Когда происходит воспалительный процесс, нейтрофилы становятся мощным эффектором, который обеспечивает механизмы для каскадных реакций [63].

Кроме того, нейтрофилы являются клеточными посредниками между организмом и опухолью [65, 70]. Особенности функциональной активности

нейтрофильных гранулоцитов зависят от типа, расположения и стадии рака.

Инфекция слизистой оболочки желудка *H. pylori* приводит к развитию острого воспаления, нейтрофилы первыми участвуют в иммунном ответе организма. Однако бактериальная инфекция *H. pylori* способна изменить направление иммунного ответа, что может привести к уходу возбудителя из иммунологического надзора и несовершенству иммунного ответа, следовательно, к неэффективности неспецифического звена иммунитета.

При раке желудка активируются макрофаги, которые в итоге не могут противостоять опухоли, тем самым осуществляя неэффективную работу всей неспецифической части иммунной системы [58, 63].

### **1.3 Роль гуморального звена иммунитета в воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Хронический гастрит, связанный с *H. pylori*, является одним из самых распространенных заболеваний в мире [74, 77, 84, 89, 45]. Инфекция *H. pylori* является основным патогенетическим фактором возникновения воспаления слизистой оболочки желудка и развития дистрофических и атрофических процессов [66]. Иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* носит длительный, вялый характер и не завершается полной элиминацией возбудителя [72, 81, 86]. При гастрите, связанном с *H. pylori*, возникают иммунные нарушения, связанные с регуляторным дисбалансом Т-клеток и развитием иммунного ответа по механизму Th2 с активацией гуморального иммунитета [57, 58, 75, 82]. Иммуноглобулины класса IgG и IgA начинают активно продуцироваться против бактериальных антигенов [76, 83, 90, 93, 97, 179]. Наблюдается снижение неспецифического и специфического клеточного ответа [73].

IgA является защитным фактором слизистых оболочек, создает

местный иммунитет, который препятствует адгезии бактерий на эпителиальных клетках [80, 87, 94, 97, 98]. Секреторный IgA (sIgA), являющийся активной формой IgA, образуется из димерных молекул IgA во время транспорта через эпителиальный слой [69]. Образование димерных молекул IgA происходит в результате участия J-цепи. Длительное воздействие патогенного микроорганизма *H. pylori* приводит к нарушению полимеризации IgA из-за снижения экспрессии J-цепи. В свою очередь это приводит к снижению концентрации иммуноглобулина в желудочном соке [78, 85]. При недостаточности секреторного IgA происходит колонизация слизистых оболочек бактериями и возрастает нагрузка на уровень клеточного иммунитета [82, 88, 91, 92].

IgG является основной фракцией иммуноглобулинов человека, обеспечивает активную антибактериальную защиту и усиливает цитотоксические свойства макрофагов (обладает цитофильностью по отношению к макрофагам), но даже продуцирование их антигенами *H. pylori* малоэффективно. Это может быть связано с тем, что IgG не способен проходить через слизистый барьер в просвет желудка, поэтому антитела не взаимодействуют с бактерией [68]. Кроме того, молекулярная мимикрия антигенов *H. pylori* под человеческими антигенами Lewis приводит к развитию перекрестно-реактивных антител, что способствует развитию аутоиммунной реакции с изменением собственных клеток организма [79, 95, 100, 102, 104]. Несмотря на активацию продукции специфических антител, гуморальный иммунитет при хроническом гастрите, связанном с *H. pylori*, также неэффективен, поскольку не происходит полной элиминации возбудителя.

При раке желудка антитела, продуцируемые против опухолевых антигенов, могут оказывать защитное действие на опухоль, защищая ее от воздействия субпопуляций цитотоксических лимфоцитов. Таким образом, скрывая антигенные детерминанты опухоли от воздействия клеток иммунной системы, они способствуют неэффективности клеточного и гуморального иммунного ответа [67], а также антител к  $TNF\alpha$ ,  $IFN\alpha$ ,  $IFN\gamma$ , регулирующих активность провоспалительных цитокинов, блокируя их действие и усугубляя нарушения цитокиновой регуляции иммунного ответа [96, 99, 101, 103].

## II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект исследования

Работа проводилась на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН (директор - д.м.н., профессор Э.В. Каспаров) в лаборатории клинической патофизиологии (зав. лабораторией - доктор медицинских наук О.В. Смирнова) в период с 2017 по 2019 годы. В исследование были включены женщины и мужчины среднего возраста (от 45 до 59 лет). Клиническое обследование мужчин и женщин, страдающих хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, было проведено в гастроэнтерологическом отделении НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. Включение пациентов в исследование, взятие биологического материала осуществлялось при поступлении пациентов в стационар до начала терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которую брали у пациента утром с 8 до 9 часов натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ед / мл).

Контрольную группу составили 63 человека среднего возраста ( $48,7 \pm 3,9$  года) без гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, без изменений СОЖ, с уровнем пепсиногена-1 в сыворотке крови более 50 мкг / л и соотношением пепсиноген- 1 / пепсиногена -2 больше, чем 3. Группа была сформирована из мужчин и женщин среднего возраста, проходящих плановое медицинское обследование в НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. В исследование не были включены пациенты с ВИЧ - инфекцией, страдающие гепатитом, туберкулезом, язвенной болезнью желудка, с сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями в острой фазе. Также в исследование не вошли пациенты, которые отказались участвовать в научных исследованиях.

Группу 2 составили 58 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет ( $46,3 \pm 1,9$  года), страдающих хроническим гастритом. Диагноз был поставлен

гастроэнтерологом при осмотре впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден нормальным содержанием пепсиногена в сыворотке крови методом ИФА и воспалительными изменениями в слизистой оболочке большой и малой кривизны желудка при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФГДС). Критерии исключения были такими же, как в контрольной группе.

Группа №3 состояла из 61 пациента в возрасте от 45 до 59 лет ( $50,4 \pm 3,9$  лет), страдающих хроническим гастритом в сочетании с инфекцией *H. pylori*. Диагноз был поставлен гастроэнтерологом при осмотре впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден нормальным содержанием пепсиногена в сыворотке крови методом ИФА и воспалительными изменениями в слизистой оболочке большой и малой кривизны желудка при ФГДС, наличием антител к *H.pylori*. Критерии исключения были такими же, как в контрольной группе.

В группу №4 входили 28 больных ( $51,2 \pm 4,9$  лет), страдающих хроническим атрофическим гастритом. Диагноз был поставлен гастроэнтерологом при осмотре впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден серологическим исследованием пепсиногена с помощью ИФА и атрофических изменений слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной классификация Сиднея при ФГДС. Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки желудка был установлен на уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг / л и соотношении пепсиноген-1 / пепсиноген-2 менее 3 с морфологическими признаками атрофических изменений СОЖ в результате прицельной биопсии. Если значение пепсиногена-1 составляло от 25 до 50 мкг / л, то при соотношении пепсиноген-1 / пепсиноген-2 более 3 с морфологическими признаками атрофии СОЖ - расценивали как легкую и умеренную степень атрофии тела желудка. Критерии исключения аналогичны контрольной группе.

В группу №5 входили 26 больных ( $49,1 \pm 4,4$  лет), страдающих хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией. Диагноз выставлялся врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден серологическим исследованием пепсиногенов методом ИФА и атрофическими изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации приФГДС и наличием антител к *H. pylori*. Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка ставили при уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значении отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3 с морфологическими признаками атрофических изменений СОЖ, полученной в результате прицельной биопсии. Если значение пепсиногена-1 было от 25 до 50 мкг/л, при отношении пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 с морфологическими признаками атрофии СОЖ – расценивали, как легкая и средняя степень атрофии тела желудка. Критерии исключения аналогичны контрольной группе.

Во всех группах присутствие *H. pylori* определяли методом ИФА с использованием определения титра специфических антител к антигену CagA*H. pylori*. Титры антител 30 ЕІU и более считались положительным результатом, менее 30 ЕІU - отрицательным результатом определения *H. pylori*. Таким образом, были сформированы группы без *H. pylori* и в сочетании с инфекцией *H. pylori*.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 11 от 11.11.2013). При работе с обследованными пациентами были соблюдены этические принципы ст. 24 Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [82]. Каждый участник подписал форму информированного согласия, подтверждающую его добровольное участие в исследовании.

## 2.2 Иммунологические методы исследования

Метод иммунофенотипирования (ИФТ) широко используется для диагностики заболеваний [195].

При изучении иммунного статуса использовался метод непрямой иммунофлуоресценции лимфоцитов с использованием моноклональных антител к CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 + (ТОО «Сорбент», Москва) [108]. Чтобы дополнительно охарактеризовать Т-клеточный элемент иммунной системы, рассчитывали соотношение (CD4 + / CD8 +).

Лимфоциты выделяли центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографин ( $\rho = 1,077$ ) по методу А.Войум (1968). Концентрацию лимфоцитов рассчитывали в камере Горяева [110, 94, 93]. При контроле морфологического состава суспензий лейкоцитов определяли чистоту выхода лимфоцитов, которая составляла не менее 97%, жизнеспособность лимфоцитов соответствовала 98-100%. Выделенные лимфоциты были использованы для определения иммунного статуса. Отмытые лимфоциты инкубировали с протестированным моноклональным антителом в течение 45 минут при  $t +40^{\circ} \text{C}$ . Дважды промывали в растворе Хенкса и затем инкубировали с FITC-мечеными антителами в течение 30 минут при  $t +40^{\circ} \text{C}$ . После того, как клетки отмыли, они готовы для наблюдения. Окрашенные клетки наблюдали с использованием флуоресцентного микроскопа при помощи водной иммерсии. Количество антиген-позитивных клеток определяли как процент флуоресцентных клеток при просматривании 100 лимфоцитов минус процент флуоресцентных клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля [232]. Препараты, приготовленные таким же образом, использовали в качестве отрицательного контроля, за исключением того, что вместо моноклональных антител клетки обрабатывали раствором Хенкса [103, 101].

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, Е и G в сыворотке крови определяли методом ИФА. Состояние гуморального иммунитета

оценивали по уровням относительного синтеза IgA (IgA / CD19 +), IgE (IgE / CD19 +), IgG (IgG / CD19 +), IgM (Ig M / CD19 +) (Земсков А.М. , Земсков В.М., 1994).

Используемый твердофазный метод иммуноанализа основан на принципе «сэндвича». Анализ проводится в два этапа. На первом этапе используются калибровочные образцы с известной концентрацией Ig (A, M, G), и тестируемые образцы инкубируются в лунках стрип-планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к Ig (A, M, G). Затем планшет отмывают. На второй стадии Ig (A, M, G), связанный в лунках, обрабатывают конъюгатом МКАТ к Ig (A, M, G) с пероксидазой (конъюгат МКАТ и иммобилизованные в лунках планшета МКАТ, специфичны для различных частей молекулы Ig (A, M, G)). После отмывки избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованный МКАТ - Ig (A, M, G) - конъюгат» обнаруживаются ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (ортофенилендиамин). Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации Ig (A, M, G) в анализируемом образце. После остановки реакции с участием пероксидазы при использовании стоп-реагента фотометрически измеряется результаты. Концентрация Ig (A, M, G) в образцах определяется по калибровочному графику [115, 114].

### **2.3 Статистические методы исследования**

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica для Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включает непараметрические данные: медиана (Me) и персентили (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>) [83]. Статистическая значимость различий определяется с помощью

рангового критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$  [227, 117, 99].

Метод Спирмена используется для определения корреляций, так что по крайней мере один из анализируемых количественных признаков не является нормальным.

Когда значение коэффициентов корреляции  $| r | \geq 0,75$  - связь между знаками оценивается как сильная, с коэффициентами  $0,25 < | r | < 0,75$  - зависимость средних сил, с  $| r | \leq 0,25$  - слабая степень корреляции. При сравнении признаков, характеризующих частоту, использовался точный критерий Фишера [83].

Для определения наиболее значимых показателей гуморального, клеточного и оценки равномерности показателей в группе контроля и больных использовали дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился с использованием ступенчатого параметра (F-критерий Фишера). Группы, сформированные классификатором в дискриминантном анализе, рассматривали по непараметрическим показателям. Wilk's Lambda - лямбда Уилкса (статистика Уилкса), Partial Lambda - частная лямбда, F-remove - F-критерий и Toler - толерантность используются для интерпретации результатов дискриминантного анализа.

### **III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ**

Из текста выпускной квалификационной работы изъяты результаты интеллектуальной деятельности, которые имеют потенциальную коммерческую научную ценность в силу неизвестности их третьим лицам.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прихода, И.В. Иммунологическая реактивность при хроническом гастрите / И.В. Прихода, М.М. Терещенко // Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко. – 2009. – С. 2-5.
2. Вернигородский, С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп / С.В. Вернигородский // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – С. 4-7.
3. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J InfectDis* 1999; 179: 1523-1530.
4. Александрова, В. А. Сравнительный анализ методов определения *Helicobacter pylori* у детей / В. А. Александрова, А. Б. Жебрун, Л. Б. Гончарова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - 2001. - С. 80 - 84.
5. Пасечников, В.Д. Процессы клеточного обновления при *H. pylori*-ассоциированном хроническом атрофическом гастрите / В.Д. Пасечников, А.В. Балабеков, С.З. Чуков // Клиническая гастроэнтерология. – 2010. – С. 8- 12.
6. Go M.F. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / *Aliment Pharmacol Ther* – 2002. – №16 (Suppl. 1)– P. 3-15.
7. Megraud F., Brassens-Rabbe M.P., Denis F. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations / *J Clin Microbiol* – 1989. – № 27– P. 1870-1873.
8. Герман, С. В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С. В. Герман, И. Е. Зыкова, А. В. Модестова и др. // Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. - № 2. - С.25-30.

9. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ – 2003. – С. 232-238.
10. Бордин, Д. С. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему / Д. С. Бордин, А. А. Машарова, С. Г. Хомерики // СучаснаГастроентерологія. – 2013. - № 1 (69). - С.72-79.
11. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HK. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with Helicobacter pylori infection/World J Gastroenterol – 2010. – №16(1)– P. 83-88.
12. Спасова Т.Е. Особенности течения язвенной болезни желудка на фоне хронического атрофического гастрита (по данным гастрологического отделения РКБ им. Семашко) / Т.Е. Спасова // Вестник Бурятского государственного университета: Бурятский государственный университет (Улан – Удэ)– 2010. – №12 – С. 179-182.
13. Степанов Ю.М. Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом / Ю.М. Степанов Е.В. Симонова // Гастроэнтерология: Институт гастроэнтерологии НАМН Украины (Днепропетровск) – 2013. – №4– С. 23-33.
14. Ивашкин, В. Т. Комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина и др. / Рос.журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол. — 2012. — № 1. — С. 87–89.
15. Маев, И. В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - № 6. - С. 62–72.
16. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol– 1995.– Vol. 19. N 1. – P. 37-43.

17. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 42, №2. – P. 211-217.
18. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monograf. on carcinogenic risk to Humans. Lyon: IARC; 1994.
19. Лазебник, Л. Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Л. Щербаков и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* — 2010. — № 2. — С. 3—7.
20. Hunt, R. H. *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / R. H. Hunt, S. D. Xiao, F. Megraud et al. // *J. Gastrointestin. LiverDis.*— 2011.—Vol. 20, N 3.— P. 299— 304.
21. Alakkari, A. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases / A. Alakkari, A. Zullo, H.J. O'Connor // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16. — Suppl. 1. – P.33-37.
22. Маев, И. В. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Г. Андреев и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. - № 4. – С. 17— 26.
23. Adamu, M. A. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow up of a population based cohort study / M. A. Adamu, M. N. Weck, D. Rothenbacher, et.al. // *Int. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 128.— P. 1652—1658.
24. Sonnenberg, A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases / A. Sonnenberg // *Aliment PharmacolTher.* – 2013.- Vol. 38. – P. 329-342.
25. Tonkic, A. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, et. al. // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 1–8.

26. Watari, J. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development / J. Watari, N. Chen, P. S Amenta, et.al. // World J Gastroenterol. – 2014. - Vol. 20(18). – P. 5461-5473.
27. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention / Jpn J Clin Oncol – 2012. – № 42(11)– P. 987-994.
28. Рябиченко, Е. В. Роль активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами, в патогенезе заболеваний / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко, В. В. Рябиченко // Журн. микробиол. — 2000. — № 4.— С. 65–71.
29. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.
30. Go M.F. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection / Aliment Pharmacol Ther – 2002. – №16 (Suppl. 1)– P. 3-15.
31. Richard, W. Superoxide dismutase-deficient mutant of helicobacter pylori are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization / W. Richard, R. W. Seyler, J. W. Olson, et. al. // Inf. Immun. — 2001.— Vol. 69 (6). — P. 4034–4040.
32. Шургина, И. С. Инфекция *Helicobacter pylori*: современный взгляд на проблему / И. С. Шургина, А. Н. Гуляев // Вестник санкт-петербургского университета. – 2007. – Вып. 4. - С.29-38.
33. Ikenoue, T. Determination of Helicobacter pylori Virulence by Simple Gene Analysis of the cag Pathogenicity Island / T. Ikenoue, S. Maeda, K. Ogura et. al. // Clin. Diag. lab. Immunol. – 2001. – Vol. 8. - № 1. – P. 181–186.
34. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.

35. Рябиченко, Е. В. Роль активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами, в патогенезе заболеваний / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко, В. В. Рябиченко // Журн. микробиол. — 2000. — № 4. — С. 65–71.
36. Itoh, T. The vast majority of gastric T cells are polarized to produce T helper 1 type cytokines upon antigenic stimulation despite the absence of *Helicobacter pylori* infection / T. Itoh, Y. Wakatsuki, M. Yoshida et al. // J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 560—570.
37. Richard, W. Superoxide dismutase-deficient mutant of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization / W. Richard, R. W. Seyler, J. W. Olson, et. al. // Inf. Immun. — 2001. — Vol. 69 (6). — P. 4034–4040.
38. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N Engl J Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1175–1186.
39. Morris, S. C. Endogenously produced IL-4 nonredundantly stimulates CD8+ T cell proliferation / S. C. Morris, M. H. Stephani, R. H. DeBroski et al. // J. Immunol. — 2009. — Vol. 182. — P. 1429 — 1438.
40. Lizza, F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected children / F. Lizza, T. Parrello, L. Sebkova et al. // Dig. Liver Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 14—20.
41. Козлова, Н. Н. Иммунный ответ инфекции *Helicobacter pylori* / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2007. — № 4. — С. 58– 62.
42. Кононов, А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней / А. В. Кононов // Архив патологии. — 2006. — Т. 68. — Вып. 5. — С. 3—10.
43. Quiding-Jarbrink, M. CD 4+ and CD 8+ T cell responses in *Helicobacter pylori* infected individuals / M. Quiding-Jarbrink, B. S. Lundin, H. Lönroth, A.-M. Svennerholm // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 123. — P. 81–87.

44. Агеева, Е. С. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева и др. // Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. - №4. - С. 16-21.
45. Александрова, В. А. Сравнительный анализ методов определения *Helicobacter pylori* у детей / В. А. Александрова, А. Б. Жебрун, Л. Б. Гончарова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - 2001. - С. 80 - 84.
46. Агеева, Е. С. Роль нарушений системы цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, В. М. Иптышев и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - № 6. – С. 5-9.
47. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // *N Engl J Med.* – 2002. - Vol. 347. – P. 1175-1186.
48. Ливзан, М. А. Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori* / М. А. Ливзан // *Consilium Medicum.* - 2010. — № 8. — Т. 12. — С. 10- 14.
49. Аруин, Л. И. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. – Амстердам, 1993. – 362 с.
50. Jaheway, C. A. *Immunology: The immune system in health and disease* / C. A. Jaheway, P. Travers // Publishing Inc– 1996. – Second ed. – 235 p.
51. Кононов, А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней / А. В. Кононов // *Архив патологии.* - 2006. - Т. 68. - Вып. 5. - С. 3—10.
52. Агеева, Е. С. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, В. В. Цуканов и др. // *Иммунология.* - 2009. - № 3. - С. 162 - 165.

53. Козлова, Н. Н. Иммуный ответ инфекции *Helicobacter pylori* / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 58–62.
54. Шибает М.И. Особенности функционального состояния иммунной системы больных раком желудка / Шибает М.И., Олейник Е.К., Олейник В.М. // Медицинская иммунология – 2002. - Т. 4, №4-5 – С. 660-673
55. Lohoff, M. *Helicobacter pylori* gastritis: a Th1 mediated disease / M. Lohoff, M. Rollinghoff, F. Sommer // J. Biotechnol. - 2000. - V. 83. - P. 33 — 63.
56. Lukaszewicz M., Mroczko B., Szmitkowski M. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) as a prognostic factor of cancer disease // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2007. – Vol. 117, N 5-6. – P. 247 - 251.
57. Рябиченко, Е. В. Роль активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами, в патогенезе заболеваний / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко, В. В. Рябиченко // Журн. микробиол. — 2000. — № 4.— С. 65–71.
58. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20 - 35.
59. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – Москва : Медицина, 1999. – 608 с.
60. Бережная, М.Н. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз / М.Н. Бережная – Киев: Наукова думка – 1988. - 188 с.
61. Чердынцева, Н.В. Окислительный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов крови при предраке и раке желудка / Н.В. Чердынцева, С.А. Наумов // Вопросы онкологии. - 1992. – Т. 38, № 2. — С. 182-187.
62. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.

63. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28-40.
64. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин- 18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология. – 2005. – № 4. – С. 355-364
65. Лазебник, Л. Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Л. Щербаков и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2010. — № 2. — С. 3—7.
66. Xue-Gong Fan, Javed Yakoob, XJ Fan, PWN Keeling, Enhanced T- helper 2 lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection / Ir J Med Sci – 1996. – №165 (1)– P. 37-39.
67. Грунтенко Е.В. Иммуитет и возникновение злокачественных опухолей. – Новосибирск. – 1977. – 272 с.
68. Appelmelk, B. J. Phase variation in H type 1 and Lewis a epitopes of *Helicobacter pylori* lipopolysacchande / B. J. Appelmelk, M. C. Martino, E. Veenhof et al. // Infect Immun. – 2000. - Vol. 68. – P. 592832.
69. Ивашкин, В. Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т. Л. Лапиной. – М.: Триада-Х– 1999. – С. 81–87.
70. О कोरोков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. О कोरोков. — М.: Мед.лит. – 2000. – Т. 1. – 560 с.: ил.
71. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // Immunology. – 2007. – Vol. 121, N 1. – P. 1 - 14.
72. Macarena Beigier-Bompadre, Verena Moos, Elena Belogolova, Modulation of the CD41 T-Cell Response by *Helicobacter pylori* Depends on Known

- Virulence Factors and Bacterial Cholesterol and Cholesterol  $\alpha$ -Glucoside Content / *J Infect Dis* – 2011. – №204 (9) – P. 1339-1348.
73. Kirchner, T. Immunopathology of *Helicobacter pylori* Gastritis / T. Kirchner, H. Steininger, G. Faller // *Digestion*. - 1997. - Vol. 58 (Suppl 1). – P. 14 - 16.
74. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат Васильев А.В., Манчук В.Т., Каспаров Э.В., Прахин Е.И. Вопросы детской диетологии. 2010. Т. 8. № 3. С. 44-46.
75. Беляков, И. М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // *Иммунология*. – 1997. - № 4. – С. 7- 12.
76. Сарсенбаева, А. С. Роль вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* в формировании осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. С. Сарсенбаева // *Известия Челябинского научного центра УрО РАН*. — 2005. — № 2. — С. 145-148.
77. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterol. Clin. North. Am.*– 2013. – Vol. 42, №2. – P. 211-217.
78. Хаитов, Р. М. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология*. – 1997. - № 5. - С. 4 - 7.
79. Linden, S. Role of ABO secretor status in mucosal innate immunity and *H. pylori* infection / S. Linden, J. Mahdavi, C. SeminoMora, et. al. // *PLoS. Pathog.* – 2008. - Vol. 4. – P. e 2-9.
80. Wines, B. D. IgA receptors in health and disease / B. D. Wines, P. M. Hogarth // *Tissue Antigens*. – 2006. – Vol. 68. - № 2. – P. 103–114.
81. Kido M., Tanaka J., Aoki N. et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell- mediated inflammatory Th2 responses / *Infect Immun* – 2010. – №78 (1)– P. 108-114.

- 82.Исаков, В. А. Молекулярногенетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - № (12) 6. – С. 82 - 85.
- 83.Смиян, А. И. Динамика интерлейкинов 1 $\beta$  и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями / А. И. Смьян, Т. П. Бында // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — №2. — С. 39-42.
- 84.Александрова, В. А. Сравнительный анализ методов определения *Helicobacter pylori* у детей / В. А. Александрова, А. Б. Жебрун, Л. Б. Гончарова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - 2001. - С. 80 - 84.
- 85.Yun, C. H. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection: bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production / C. H. Yun, A. Lundgren, J. Azem et al. // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73. - № 3. – P. 1482 – 1490.
- 86.Цуканов В. В. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака / Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Третьякова О.В. // Терапевтический архив. —2014. —Т. 86.—№ 8. — С. 124-127.
- 87.Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. - 752с.
- 88.Wilson, K. T. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies / K. T. Wilson, J. E. Crabtree // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 288–308.
- 89.Аруин, Л. И. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. – Амстердам, 1993. – 362 с.
- 90.Wyatt J., Rathbone B. J., Worsley B.W. et al. Systemic and local antibody response to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia / GUT – 1986. – №27– P. 642-647.

- 91.Парахонский, А. П. Роль *Helicobacter pylori* в патологии желудочно-кишечного тракта / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6 – С. 83-83.
- 92.Сарсенбаева, А. С. Особенности *Helicobacter pylori* инфекции и иммунного ответа при тяжелом течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. С. Сарсенбаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2005. - №6. - С. 73-75.
- 93.Андерсен, Л. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* / Л. Андерсен, А. Норгаард, М. Беннедсен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. - №2. – С. 22 - 26.
- 94.Шкитин, В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002 . – Т.4. - № 2. – С.128-145.
- 95.Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - Москва : Фолиант– 2008. – 552 с.
- 96.Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г.,Проскура А.В., Михайлова Е.С., Седова Ю.В., Кузнецова Н.Б., Морозов Д.В., Клименков А.В., Сидоров С.В. Содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и уровни антител к TNF $\alpha$  у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 11-15.
- 97.Денисов, Н. Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н. Л. Денисов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2008. - № 6. - С. 22 - 26.
- 98.Birkholz, S. Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients / S. Birkholz, T. Schneider, U. Knipp et al. // Digestion. – 1998. – Vol. 59. — № 6. – P. 638–645.

99. Аутеншлюс А.И., Лыков А.П., Шкунов А.Н., Вараксин Н.А., Морозов Д.В., Прохожев В.Б., Михайлова Е.С., Кретинин Г.А., Красильников С.Э. Реакция моноклеарных клеток опухоли ассоциированные антигены, гуморальные факторы иммунитета и патоморфологическая характеристика операционного материала женщин со злокачественными новообразованиями и с дисплазией генитальной сферы // Медицинская иммунология. – 2007. – № 4-5. – С. 513 - 518.
100. Ивашкин, В. Т. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. Пособие для врачей / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина. – М., 2009. – 24 с.
101. Караулов А.В., Рубальский Е.О., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Чичкова М.А., Афанасьев М.С. Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 240-243.
102. Basso, D. *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2 / D. Basso, M. Scringer, A. Toma, et al. // Int. J. Clin. Lab. Res. – 1996. — Vol. 26. – P. 207 – 210.
103. Шевелев С.В., Харченко Т.Ю., Митин А.Н., Ярилин А.А. Влияние эндогенных (индуцированных) антител к интерферону- $\gamma$  на различные проявления иммунного ответа мышей // Иммунология. – 2007. – № 3. – С. 138-142.
104. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский, Новосибирск – 1989. – 198 с.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой  
Е. И. Шишацкая

« 5 » июня 2019 г.

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при  
хронических гастритах, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

06.04.01 Биология

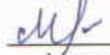
020400.68.05 Реконструктивная биоинженерия

Научный руководитель

  
подпись, дата

профессор, д.м.н О.В. Смирнова

Выпускник

  
подпись, дата

М. А. Малинчик

Рецензент

  
подпись, дата

к.б.н., с.н.с. лаборатории  
клинической патофизиологии  
НИИ МПС О. Л. Москаленко