

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИММУНОПАТОЛОГИЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ИНФЕКТОЛОГИЯ

Официальное издание научных организаций

Союз аллергологов и иммунологов стран СНГ . Российская академия естественных наук
Национальная академия микологии . Белорусская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Институт аллергологии и клинической иммунологии (Москва) . Московское отделение Российской ассоциации
аллергологов и клинических иммунологов . Витебский государственный медицинский университет
Рекомендован ВАК РФ и ВАК РБ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Д.К. Новиков (Витебск)

Заместитель главного редактора Ю.В. Сергеев (Москва)

В.А. Алешкин (Москва)	В.И. Новикова (Витебск)
С.С. Афанасьев (Москва)	М.П. Потапнев (Минск)
В.Я. Арион (Москва)	Н.В. Пивень (Минск)
И.И. Балаболкин (Москва)	Б.В. Пинегин (Москва)
А.Ю. Барышников (Москва)	В.А. Ревякина (Москва)
А.В. Караулов (Москва)	Б.Ф. Семенов (Москва)
К.П. Кашкин (Москва)	В.М. Семенов (Витебск)
Л.В. Ковальчук (Москва)	Р.И. Сепиашвили (Москва)
Н.В. Кунгуров (Екатеринбург)	А.Ю. Сергеев (Москва)
И.В. Нестерова (Москва)	А.С. Симбирцев (С-Петербург)
Н.В. Медуницын (Москва)	Р.М. Хаитов (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.П. Андриеш (Кишинёв)	Р.Я. Мешкова (Смоленск)
В.М. Бержец (Москва)	В.Н. Минеев (С-Петербург)
Е.Г. Бочкарев (Москва)	Б.А. Молотилов (Пенза)
И.В. Василевский (Минск)	А.А. Михайленко (Тверь)
С.С. Гамбаров (Ереван)	Л.П. Сизякина (Ростов)
Н.С. Гурина (Минск)	Л.А. Трунова (Новосибирск)
И.И. Долгушин (Челябинск)	С.В. Федорович (Минск)
И.В. Евсегнеева (Москва)	Р.А. Ханферян (Краснодар)
С.В. Жаворонок (Минск)	В.А. Черешнев (Екатеринбург)
А.М. Земсков (Воронеж)	Е.Ф. Чернушенко (Киев)
В.М. Земсков (Москва)	А.А. Шортанбаев (Алматы)
В.И. Коненков (Новосибирск)	С.М. Юдина (Курск)

СЕКРЕТАРИАТ

И.И. Генералов (Витебск)
П.Д. Новиков (Витебск)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Л.М. Романовская (Витебск)

Журнал выходит с 1999 г.

Тираж 1500 экз.

Свидетельство о регистрации государственного комитета по печати РБ № 1382.

Зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телевидения и средств массовых коммуникаций РФ: ПИ № ФС77-19-796.

ISSN 0236-297X

Предназначение и тематика журнала

Международный научно-практический рецензируемый журнал «Иммунопатология, аллергология, инфектология» выходит 4 раза в год и бесплатно публикует оригинальные статьи, научные обзоры, материалы диссертаций на русском и английском языках по всем разделам иммунологии, инфекционной и неинфекционной иммунопатологии и аллергологии медицинской и биологической отраслей науки. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета — ведущими учеными в области иммунологии, аллергологии и инфектологии.

Журнал «Иммунопатология, аллергология, инфектология» цитируется и реферировается в реферативных изданиях. Официальный интернет-сайт журнала с доступом к содержанию, рефератам и полному тексту статей расположен по адресу: <http://www.immunopathology.com>

Сведения о подписке

Подписка на журнал «Иммунопатология, аллергология, инфектология» оформляется на год (4 номера). Подписные индексы журнала в общероссийском каталоге 41550 (для индивидуальных подписчиков), 10150 (для организаций). Журнал может высылаться наложенным платежом по заказу в редакции. Справки о подписке: subscribe@immunopathology.ru

Адреса редакции

210602, Витебск, Беларусь, проспект Фрунзе, 27, Медуниверситет, профессору Новикову Дмитрию Кузьмичу
Телефон/факс +375 (0212) 22-53-80
E-mail редакции: editor@immunopathology.ru

103104, Москва, улица Малая Бронная, 20 строение 1, ИАКИ, профессору Сергееву Юрию Валентиновичу
Телефон (495) 695-5-695, факс (495) 203-9088

Все права на публикацию резервированы. Воспроизведение, распространение и любое использование в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения редакционной коллегии.

Реакции иммунной системы слизистой оболочки на *Helicobacter pylori*

О.Н. Павлов

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»

Mucosal immune system reaction on *Helicobacter pylori*

O.N. Pavlov

Road Clinical Hospital at Yaroslavl station JSC RZD

Аннотация

В обзоре научной литературы рассмотрены патогенетические аспекты реагирования иммунной системы на инфекцию *Helicobacter pylori*. Представлены результаты изучения взаимодействия факторов патогенности *Helicobacter pylori* с местным и системным иммунологическим ответом.

Ключевые слова

Иммунная система, воспаление, *Helicobacter pylori*.

Summary

In the review of scientific literature pathogenetic aspects of reaction of immune system on *Helicobacter pylori* infection are surveyed. Results of studying of interaction of factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori* with the local and systemic immunologic answer are presented.

Keywords

Immune system, inflammation, *Helicobacter pylori*.

Иммунная система слизистых оболочек (ИССО) является защитным барьером организм человека от воздействия внешних антигенно чужеродных агентов и патогенной/условно-патогенной микрофлоры [1]. Площадь внутренней поверхности кишечника составляет около 200 м². Около 85% лимфоидной ткани человека сосредоточено в стенке кишечника. [2]. ИССО тесно взаимодействует с эпителиальными, нервными, мышечными и стромальными клетками [3]. Нарушения в системе этих взаимодействий проявляются развитием воспаления и иммунных реакций с активацией продукции цитокинов.

ИССО, структурной основой которых является mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) - лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, может быть условно разделена на 2 участка: индуктивный (пейеровы бляшки, региональные лимфатические узлы) и эффекторный (lamina propria - собственная

пластинка слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) [4]. Подобное деление условно потому, что MALT-лимфоциты постоянно мигрируют, заселяя при этом только характерные для каждой популяции зоны обитания - хоминг-эффект. Следствием этого является одновременное включение иммунного ответа во всех слизистых оболочках, вне зависимости от очага антигенного стимула. В индуктивном участке происходят процессы иммунологического распознавания, презентации антигена и формируется небольшая популяция антигенспецифических лимфоидных клеток. Антигенпрезентирующие клетки и антигенреактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфоциркуляцию, затем попадают в кровь, а оттуда мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки (эффекторный отдел) с помощью хоминг-рецепторов. Th2-популяция Т-лимфоцитов-хелперов вырабатывает в собственной пластинке интерлейкины (IL-4 и IL-5), необходи-

мые для терминальной дифференцировки В-лимфоцитов именно в IgA-продуцирующие плазматические клетки. В эффекторном участке продуцируется секреторный IgA (sIgA) и накапливаются эффекторные Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточно-опосредствованные формы защиты слизистых оболочек [5]. Пройдя с помощью трансцитоза эпителиальную клетку, димерная молекула IgA присоединяет секреторный компонент, превращается в sIgA. Располагаясь в надэпителиальной слизи, встраиваясь в гликокаликс, s-IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых аллергенов на эпителии слизистых оболочек и тем блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма.

Мигрируя в эффекторные зоны, антигеноспецифические Т- и В-лимфоциты являются источником накопления эффекторных клеток, которые в последующем обеспечивают клеточные и гуморальные формы иммунного ответа в эффекторном участке ИССО [6]. Т-лимфоциты собственной пластинки представлены популяцией CD8⁺-лимфоцитов, обладающих цитотоксическими свойствами и составляющих основную массу межэпителиальных лимфоцитов, НК-клетками, и Т-хелперами, имеющими иммунофенотип CD3⁺CD4⁺CD8[>]. Среди последних выделяют Th1-лимфоциты, вырабатывающие интерферон и IL-2, играющие ведущую роль в клеточном иммунитете, и Th2-лимфоциты, синтезирующие IL-4 и IL-5, которые инициируют высокоаффинный IgA-ответ [7]. Кроме того, Th2 с помощью IL-4 ингибирует продукцию IL-12 антигенпрезентирующей клеткой, предотвращая дифференцировку Th1 из Th0-лимфоцита. Нарушения дифференцировки Th0-Th1-Th2-лимфоцитов ведут к сбою местного иммунитета и развитию заболеваний. Поломка каскада взаимодействий цитокинов и рецепторов лимфоцитов в ИССО может приводить к изменению соотношения Th1/Th2, что обуславливает повышение чувствительности организма к патогену или развитие иммунопатологических реакций.

Популяция CD4⁺-Т-лимфоцитов/хелперов в зависимости от типа продуцируемых цитокинов условно могут быть разделены на 2 группы: Th1 и Th2 [8]. Th1-клетки продуцируют IL-2, IFN- γ и лимфотоксин (ТФР β), в то время как Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10. Оба типа клеточных клонов имеют типичный фенотип Т-клеток/хелперов (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8[>]) и не могут быть различимы по экспрес-

сии специфических поверхностных маркеров. Продукция того или иного типа антигеноспецифических CD4⁺-Т-клеток/хелперов в большей степени зависит от вида антигена [9].

Th1- и Th2-клетки способны оказывать взаиморегулирующее влияние путем синтеза цитокинов. Например, IL-10, продуцируемый CD4⁺-Т-лимфоцитами Th2-типа подавляет продукцию цитокинов Th1-типа, в то же время интерферон IFN- γ снижает секрецию цитокинов Th2-типа [10]. Цитокиновый профиль лимфоцитов, обладающих и не обладающих функциями иммунологической памяти, весьма различен. Так, клетки памяти (Mel-14, CD45RO⁺, CD44^{high}) в процессе антигенной стимуляции интенсивно продуцируют цитокины; в то время как клетки Mel-14⁺, CD45RB⁺, CD44^{low} продуцируют цитокины в значительно меньшем количестве [11].

Реликтовый компонент ИССО представлен CD4[>] CD8⁺ и CD4[>] CD8[>] лимфоцитами, несущими γ/β -антигенраспознающие рецепторы и В-1-клетками, реагирующими с основным спектром микробных антигенов с низкой аффинностью [12,13]. Это первая линия защиты слизистых оболочек, функционирующая независимо от центральных органов иммуногенеза. Современный компонент ИССО (вторая линия защиты) составляют Т-лимфоциты с α/β -антигенраспознающими рецепторами и В-лимфоциты костномозгового происхождения. Эти лимфоциты осуществляют взаимодействие с антигенами с высокой степенью специфичности и аффинности, их ответ детерминирован центральными органами иммуногенеза. Большая часть CD3⁺-лимфоцитов имеет фенотип CD4⁺CD8[>] и проявляет хелперные функции [14]. Приблизительно 1/3 CD3⁺ лимфоцитов может быть классифицирована как CD4[>] CD8⁺ Т-клетки с цитотоксическими свойствами [15].

H. pylori — инвазивная бактерия, способствующая появлению воспаления слизистой оболочки желудка не только непосредственным воздействием, но и «запуском» цитокиновых реакций как фактора цитопротекции желудочно-кишечного тракта. Основные диагностические гистологические признаки хеликобактерного гастрита: 1) выраженная нейтрофильная инфильтрация в ямочном эпителии с повреждением клеток; 2) плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки; 3) наличие *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки и в просветах ямок; 4) лимфоидные фолликулы. Кроме того, *H. pylori*

инфекция часто ассоциируется с хроническим воспалением «внутри желудка» Т-клеток и Е-клеток слизистой оболочки желудка [16]. При колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* резко возрастает проницаемость эпителиального барьера для иммуногенных факторов патогенности микроба (уреаза; аммиак; адгезины; литические ферменты – липазу, муциназу, протеазу, каталазу; липополисахарид (эндотоксин); О-специфичная полисахаридная цепочка мембранного липополисахарида, осуществляющая мимикрию под Lewis^x и Lewis^y антигены группы крови человека, вызывают IgG-ответ; CagA-протеин, обладающий мощными антигенными свойствами, инициирует сывороточные IgG-антитела и местный sIgA-ответ; вакуолизирующий цитотоксин VacA; активные кислородные радикалы; цитотоксин-ассоциированный антиген; перекрестно реагирующие антигены), запускающих местный иммунный ответ [17,18].

Поверхностные антигены *H. pylori* ассоциированы с рецепторами, осуществляющими адгезию бактериальной клетки, что обеспечивает многоступенчатый процесс взаимодействия *H. pylori*, мукоцита и белков экстрацеллюлярного матрикса. Попавшие в собственную пластинку иммуногенные молекулы липида А, входящего в состав мембранного липополисахарида *H. pylori* и белка наружной мембраны *H. pylori* (HomB), стимулируют эндотелиоциты к производству селектинов, что обеспечивает интенсивную межэпителиальную миграцию нейтрофильных лейкоцитов с персистенцией и усилением воспаления слизистой оболочки [19]. Способность индуцировать воспалительный ответ на *H. pylori* определяется инициированием выработки мукоцитами через рецептор миелоидных клеток (TREM-1) IL-8, мощного хемотактанта для нейтрофилов [20]. Интенсивность инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами коррелирует со степенью *H. pylori*-колонизации и выраженностью воспалительной инфильтрации. Эта корреляция объясняется тем, что миграция и пролиферация лимфоцитов в собственной пластинке обусловлена с одной стороны антигенстимулирующим рекрутированием лимфоцитов (эффект иммуногенных молекул *H. pylori*), а с другой - цитокинами (IL-1 β и TNF- α), продуцируемыми антигенпрезентирующими клетками при воспалении [21,22].

Естественная защита слизистой оболочки против инфекции *H. pylori* зависит от активации

рецепторов (TLR) и Nod-like рецепторов (NLR), которые приводят к генерации Th1-лимфоцитов, специфичной для *H. pylori*. Нейтрофил-активирующий белок *H. pylori* (HP-NAP) является ключевым фактором в активации TLR-рецепторов. HP-NAP индуцирует секрецию интерлейкинов IL-12 и IL-23 моноцитами, дендритными клетками, и нейтрофилами через активацию TLR2 [23]. HP-NAP запускает выработку нейтрофилами CD11b и CD18, которые облегчают ICAM-1 зависимую (Intercellular adhesion molecule-1) адгезию нейтрофилов к эндотелию и их экстравазацию [24]. Другие факторы патогенности *H. pylori* кроме HP-NAP, такие как вакуолизирующий цитотоксин (vacuolating cytotoxin - VacA), Cag островок патогенности (PAI), и белок теплового шока (HSP) 90, способствуют экспрессии IL-12 и активации Th1 реакции [25]. Вслед за инфекцией *H. pylori* клетки эпителия желудка и моноциты начинают продуцировать другие Th1-индуцированные цитокины, такие как IL-18, уровни которых коррелируют с выраженностью воспаления слизистой оболочки желудка [26], тяжесть которого усиливают макрофаги [27].

Хронизация воспаления ассоциируется с мононуклеарной и лимфоцитарной инфильтрацией, которая отражает напряжённость местного иммунного ответа, однако элиминации *H. pylori* не происходит и мононуклеарная инфильтрация служит основой прогрессирования или персистенции воспаления [28].

Реликтовый компонент ИССО, представленный лимфоцитами, несущими γ/β -антигенраспознающие рецепторы, действует как аутологичная система надзора, устраняющая поврежденные клетки. Можно было бы предположить их увеличение при *H. pylori*-инфекции, однако этого не происходит ни в собственной пластинке, ни интраэпителиально. Иначе реагирует современный компонент ИССО, ассоциированный с α/β -антигенраспознающими лимфоцитами. Их количество достоверно возрастает и в эпителии, и в собственной пластинке желудка у *H. pylori*-инфицированных, одновременно увеличивается и число Т-клеток памяти, составляющих до 85% Т-лимфоцитов собственной пластинки. Увеличение CD4⁺, CD45RO-клеток в собственной пластинке и Т-лимфоцитов с α/β -антигенраспознающими рецепторами в эпителии четко коррелирует с активностью гастрита и интенсивностью *H. pylori*-колонизации [29,30]. Отмеченное возрастание трансмиграции и пролиферации лимфоцитов может быть

обусловлено не только антигенспецифическим рекрутированием лимфоцитов и цитокинами, выделяемыми в избытке антигенпрезентирующими клетками в очаге воспаления: IL-1 β , TNF- α , цитокины RANTES из семейства CC-хемокинов), количество которых резко увеличивается в слизистой оболочке при хеликобактерном гастрите [31], причём уровни секреции синтеза IL-1 β и TNF- α коррелируют с выраженностью воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка и тяжестью хеликобактериоза [32] и прямо обусловлены наличием *H. pylori* [33].

Однако степень мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки еще не свидетельствует об эффективности местного иммунитета. *H. pylori* экспрессируют полипептиды, нарушающие процесс выработки цитокинов макрофагами. Липополисахариды *H. pylori* обладают низкой иммуногенностью, субминимальный антигенный стимул позволяет *H. pylori* длительно взаимодействовать с иммунной системой слизистых оболочек, обуславливая хронизацию *H. pylori*-инфекции [34].

Другим фактором, позволяющим *H. pylori* избежать влияния ИССО, является антигенная мимикрия - сходство с Lewis-антигенами крови человека. Однако это же свойство обуславливает и возникновение перекрёстной иммунизации. Поскольку Lewis-антигены экспрессируются неизменной слизистой оболочкой желудка, то в ходе *H. pylori*-инфекционного процесса появляются антитела к слизистой оболочке антрального отдела, то есть реализуется аутоиммунный компонент в патогенезе *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, моделирующий организменно-бактериальные взаимодействия [35]. Этим объясняется активация клона IgG-продуцирующих плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-инфекции [36]. Логично ожидать при *H. pylori*-антигенном раздражении в собственной пластинке активации клона В-лимфоцитов с экспрессией мембранного IgA. Однако активация sIgA иммунного ответа не происходит, а в краях язвенного дефекта преобладающим иммунофенотипом плазмочитов являются IgG-синтезирующие. Кардинальным отличием sIgA от IgG является неспособность первого, вступая в реакции с антигеном, присоединять комплемент. Напротив, комплекс IgG+антиген фиксирует комплемент и активирует его по классическому пути с развитием вторичной альтерации слизистой оболочки при фагоцитозе

иммунных комплексов лейкоцитами [37]. Другим отражением интенсивной антигенной стимуляции является экспрессия DR-антигенов (HLA класса II) нелимфоидными клетками, в первую очередь, эндотелиоцитами, которые становятся при этом факультативными антигенпрезентирующими клетками, запускающими аутоиммунный механизм [38] с формированием пула аутореактивных и перекрестно-реактивных Т-лимфоцитов, способствующих развитию аутоиммунного гастрита и атрофии слизистой оболочки [39].

Взаимодействие клеток, представляющих антиген, и Т-лимфоцитов, в конечном итоге, заканчивается активацией клеточного иммунитета. Однако в ряде случаев после взаимодействия с факультативными антигенпрезентирующими клетками Т-лимфоциты не получают стимуляции. Доказано, что подобная иммунологическая толерантность является следствием недостаточной экспрессии антигенпрезентирующими клетками антигенов HLA класса II. В этом случае непрофессиональным антигенпрезентирующим клеткам отводится роль усиления и поддержки тканевых воспалительных реакций. По контрасту с ними профессиональные антигенпрезентирующие клетки, взаимодействуя с Т-лимфоцитами, инициируют именно антигенспецифический ответ [40].

Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК определяют среди клеток воспалительного инфильтрата клетки-продуценты цитокинов – IL-1, IL-4 и TNF- α с достоверным увеличением их количества при усилении воспалительной инфильтрации [41]. При инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка преобладает активация клеток Th1 с продукцией IFN- γ , IL-12, IL-18, и TNF- α , способствующая повреждению слизистой [42] и нарушением Т-лимфоцитарных реакций на *H. pylori* [43]. В балансе защиты и развитии патологии при инфекции *H. pylori* также участвуют IL-23 (активатор Th1-клеток и промотер IL-17), IL-17 и IL-21 [44,45]. IL-17 стимулирует производство IL-8 и нейтрофильное воспаление слизистой оболочки [46].

В основе иммунологической недостаточности при инфекции *H. pylori* лежит уменьшение продукции Т-хелперов (CD4⁺), которые совместно с макрофагами обеспечивают включение В-лимфоцитов в иммуногенез. Функциональная неполноценность хелперного звена иммунитета в какой-то степени компенсируется активацией Т-супрессорных лимфоцитов, кото-

рым присущи цитотоксические свойства [47]. Известно, что цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) обладают супрессивными свойствами и могут блокировать включение Т-хелперов в иммуногенез. Тенденция к снижению содержания в крови β клеток (CD19⁺) сочетается с интенсификацией синтеза иммуноглобулинов А, М, G [48]. У больных хроническим хеликобактерным гастритом в общей циркуляции возрастает содержание NK-клеток (CD16⁺), обладающих цитотоксическим действием, которые относят к факторам неспецифической реактивности организма. В отличие от Т-лимфоцитов, они разрушают клетки-мишени вне зависимости от генетически видового и организменного происхождения без предварительного контакта с антигеном (неиммунный цитолиз) [49]. Клетки крови с негативной активацией подвергаются апоптозу, посредством которого из организма удаляются дефектные клетки. Сигналы к развитию апоптоза принимают рецепторы CD95⁺. Связывание FAS-антигена с FAS L лигандом инициирует в клетках апоптоз [50]. Все это свидетельствует о дисфункции иммунной системы со снижением факторов иммунной защиты при хеликобактерном гастрите. В тесной связи с лимфоцитарными звеньями иммунитета при хеликобактерном гастрите функционирует система мононуклеарных фагоцитов, которая участвует в презентации антигена иммунокомпетентными клетками [51]. У больных с *H. pylori*-хроническим гастритом выявлено достоверное снижение фагоцитарной активности моноцитов по показателям фагоцитарного числа и интегрального фагоцитарного индекса, возрастание в общей циркуляции диформазанопозитивных моноцитов с активацией кислородзависимых механизмов бактериальности. Важной фагоцитарной характеристикой моноцитов является состояние их наружной цитоплазматической мембраны, которая является активно функционирующей структурой [52]. При изучении функций этой структуры выявлено существенное снижение способности моноцитов к адгезии и распла-

тиванию. Снижение фагоцитарной активности и подавление фагоцитарных реакций характерно и для нейтрофилов. Все это свидетельствует, что у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом имеет место дисфункция тимусзависимого звена иммунитета и выраженная функциональная неполноценность мононуклеарных и полинуклеарных фагоцитов [49].

CD25⁺D Foxp3⁺ регулирующие Т-лимфоциты (Treg) являются субпопуляцией Т-лимфоцитов, обеспечивающих развитие толерантности. Treg играют важную роль в регулировании эффекторного иммунного ответа, подавляя активацию и пролиферацию антиген-специфичных Т-лимфоцитов [53]. Treg-лимфоциты регулируют Т-лимфоцитарные реакции, и через контакт с клетками и через растворимые факторы, такие как TGF (трансформирующий фактор роста)-β и IL-10. Вызванный *H. pylori* гастрит связан с задействованием Treg-лимфоцитов, уровень которых коррелирует со степенью бактериального микробного обсеменения и экспрессией TGF-β слизистой оболочки [54]. Treg-лимфоциты увеличивают секрецию IL-10, способствующего ингибированной экспрессии IL-8 и активации NF-κB, вызванного *H. pylori* в желудочных эпителиальных клетках [55]. Кроме того, накопление Treg-лимфоцитов в слизистой оболочке [56], обуславливает тяжесть заболевания и замедляет репарацию поврежденной слизистой. Таким образом, Treg-лимфоциты играют роль в пожизненной персистенции инфекции *H. pylori* и формировании иммунопатологической несостоятельности защитных регулирующих реакций при инфекции *H. pylori*.

Таким образом, результатом взаимодействия инфекции *H. pylori* и иммунной системы (опосредованно через MALT-систему) человека является длительное, хроническое сосуществование, обусловленное специфичным для *H. pylori* модулированием клеточного и гуморального ответа с развитием иммунопареза и депрессивного воздействия на Т-клеточное звено иммуногенеза.

Литература

1. Holmgren J. Mucosal immunity and vaccination. FEMS Microbiology Letters 1991; (89) 1: 1-9.
2. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза кишечника. Российский гастроэнтерологический журнал 1999; 4: 49-55.
3. Ляшенко В.А., Дрожеников В.А., Молотковская И.М. Механизмы активации иммуно-компетентных клеток. М: Медицина, 1988; 240.
4. Kiyono H., Bienenstock J., McGhee J.R., Ernst P.B. The mucosal immune system: features of inductive and effector sites

- to consider in mucosal immunization and vaccine development. *Reg. Immunol.* 1992; (4) 2: 54-62.
5. Jang M.H., Kweon M.N., Iwatani K. et al. Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 6110-15.
6. Jang M.H., Sougawa N., Tanaka T. et al. CCR7 is critically important for migration of dendritic cells in intestinal lamina propria to mesenteric lymph nodes. *Journal of Immunology* 2006; 176: 803-10.
7. Mestecky J., Blumberg R.S., Kiyono H., McGhee J.R. The mucosal immune system. In W.E. Paul (ed.), *Fundamental immunology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2003; 965-1020.
8. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145-73.
9. Taguchi T., McGhee J. R., Coffman R. L. et al. Analysis of Th1 and Th2 cells in murine gut associated tissues Frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ T cells that secrete INF γ and IL 5. *J. Immunol.* 1990; 145: 68-77.
10. Neutra M.R. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: G785-G791.
11. Swain S.L., Bradley L.M., Croft M. et al. Helper T-cell subsets: phenotype, function and the role of lymphokines in regulating their development. *Immunol. Rev.* 1991; 123: 115-44.
12. Uematsu S., Jang M.H., Chevrier N., Guo Z. et al. Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c⁺ lamina propria cells. *Nat. Immunol.* 2006; 7: 868-74.
13. Yamamoto M., Rennert P., McGhee J.R., Kweon M.N. et al. Alternate mucosal immune system: organized Peyer's patches are not required for IgA responses in the gastrointestinal tract. *J. Immunol.* 2000; 164: 5184-91.
14. Belyakov I.M., Fujihashi K., Hiroi T. et al. *Clin. Immunol. Immunopath.* 1995; 76: 660.
15. Fujimoto K., Karupuchamy T., Takemura N. et al. A new subset of CD103⁺CD8 α^+ dendritic cells in the small intestine expresses TLR3, TLR7, and TLR9 and induces Th1 response and CTL activity. *J. Immunol.* 2011; 186: 6287-95.
16. Форбс А., Мисиевич Дж.Дж., Комптон К.К. и др. Перевод с англ. /Под ред. В.А. Исакова. Атлас клинической гастроэнтерологии. Москва: Рид Элсивер, 2010; 392.
17. Сарсенбаева А.С. Роль вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* в формировании осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Известия Челябинского научного центра* 2005; Вып. 2 (28): 121-124.
18. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori*. *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; (12) 6: 82-85.
19. Oleastro M., Cordeiro R., Ferrand J. et al. Evaluation of the clinical significance of homB, a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 1379-87.
20. Schmausser B., Endrich S., Beier D., Moran A.P. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) expression on gastric epithelium: implication for a role of TREM-1 in *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 152: 88-94.
21. Мирутко Д.Д., Сапотницкий А.В. *Helicobacter pylori*: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии. *Медицинский журнал* 2005; 3: 90-93.
22. Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеев М.Е. Влияние генотипов *Helicobacter pylori* на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. *Вестник ВГМУ* 2009; (8) 3: 88-96.
23. Amedei A., Cappon A., Codolo G. et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1092-101.
24. Морозов И.А. *Helicobacter pylori* и воспалительные процессы в желудке. *Альманах клинической медицины* 2006; 14: 72-78.
25. Takeshima E., Tomimori K., Teruya H. et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-12 p40 expression. *Infect. Immun.* 2009; 77: 1337-48.
26. Yamauchi K., Choi I.J., Lu H., Ogiwara H., Graham D.Y., Yamaoka Y. Regulation of IL-18 in *Helicobacter pylori* infection. *J. Immunol.* 2008; 180: 1207-16.
27. Kaparakis M., Walduck A.K., Price J.D., Pedersen J.S. et al. Macrophages are mediators of gastritis in acute *Helicobacter pylori* infection in C57BL/6 mice. *Infect. Immun.* 2008; 76: 2235-39.
28. Васильев Ю.В., Беяева В.С. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2006; 1: 28-36.
29. Kiriya K., Watanabe N., Nishio A., Okazaki K. et al. Essential role of Peyer's patches in the development of *Helicobacter*-induced gastritis. *Int. Immunol.* 2007; 19: 435-46.
30. Nagai S., Mimuro H., Yamada T., Baba Y. et al. Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *PNAS* 2007; (104) 21: 8971-76.
31. Aebischer T., Lukas B., Koesling J. et al. How CD4(+) T cells may climate extracellular gastric *Helicobacter*? *J. Biotechnol.* 2000; 83: 77-84.
32. Кондрашина Э.А. Влияние местного иммунитета на течение язвенной болезни. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2006; 1-2: M73.
33. Степченко А.А. Фактор некроза опухоли- α и неоптерин при язвенной болезни различной локализации. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов), Москва 16-20 апреля 2007: 217.
34. Nilsson C., Skoglund A., Moran A.P., Anuk H. et al. Lipopolysaccharide diversity evolving in *Helicobacter pylori* communities through genetic modifications in fucosyltransferases. *PLoS. ONE* 2008; 3: 3811-24.
35. Linden S., Mahdavi J., Semino-Mora C., Olsen C. et al. Role of ABO secretor status in mucosal innate immunity and *H. pylori* infection. *PLoS. Pathog.* 2008; 4: e2-9.
36. Appelmelk B.J., Martino M.C., Veenhof E. et al. Phase variation in H type 1 and Lewis a epitopes of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 2000; 68: 5928-32.
37. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. *Иммунология* 1997; 4: 7-12.
38. Карамов Э.В., Гарманова А.В., Хаитов Р.М. Мукозный иммунитет и его особенности. *Иммунология* 2008; 6: 377-84.
39. D'Elia M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M.P., Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol. Med.* 2004; 10: 316-23.
40. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001; 231.
41. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Сорокина И.В. Особенности клеточной инфильтрации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при дуоденальной язве у юношей. Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, М.: Анахарсис, 2007; 480: 104-105.
42. Ernst P., Gold B.D. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev. Microbiol.* 2000; 54: 615-40.
43. Smythies L.E., Waites K.E., Lindsey J.R. et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and

- exacerbated in IL-4, but not IFN- γ gene-deficient mice. *J. Immunol.* 2000; 165: 1022-29.
44. Lizza F., Parrello T., Monteleone G. et al. Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori* infected human gastric mucosa. *J. Immunol.* 2000; 165: 5332-37.
45. Caruso R., Fina D., Paoluzi O.A. et al. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38: 470-78.
46. Park H., Li Z.X., Yang X.O., Chang S.H. et al. A distinct lineage of CD4⁺ T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 1133-41.
47. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 449-90.
48. Algood H.M.S., Gallo-Romero J., Wilson K.T. et al. Host response to *Helicobacter pylori* infection before initiation of the adaptive immune response. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 51: 577-86.
49. Дворкин М.И., Дворкин И.М. Клинико-иммунологические сдвиги у хелик-скомпрометированных больных гастритом. *Аллергология и иммунология* 2010; (11) 1: 59-62.
50. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002; 125.
51. Shi Y., Liu X.-F., Zhuang Y. et al. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J. Immunol.* 2010; 184: 5121-29.
52. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984; 252.
53. Stuller K.A., Ding H., Redline R.W., Czinn S.J., Blanchard T.G. CD25⁺ T cells induce *Helicobacter pylori*-specific CD25⁺ T cell anergy but are not required to maintain persistent hyporesponsiveness. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38: 3426-35.
54. Kandulski A., Wex T., Kuester D. et al. Naturally occurring regulatory T cells (CD4⁺, CD25^{high}, FOXP3⁺) in the antrum and cardia are associated with higher *H. pylori* colonization and increased gene expression of TGF- β 1. *Helicobacter* 2008; 13: 295-303.
55. Kayhan B., Arasli M., Eren H. et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte phenotypes and Th1/Th2 cytokines profile in the systemic immune responses of *Helicobacter pylori* infected individuals. *Microbiol. Immunol.* 2008; 52: 531-38.
56. McBee M.E., Zheng P.Z., Rogers A.B., Fox J.G., Schauer D.B. Modulation of acute diarrheal illness by persistent bacterial infection. *Infect. Immun.* 2008; 76: 4851-58.

Сведения об авторах:

Павлов Олег Николаевич

Кандидат медицинских наук

Врач-эндоскопист эндоскопического отделения

Адрес для корреспонденции: Россия, 150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, дом 24А, кв. 65

Домашний телефон (4852) 52-48-19. Рабочий телефон (4852) 79-96-80. Мобильный телефон (+7) 903-691-49-46

E-mail: o.n.pavlov@mail.ru

Поступила: 2.04.2012 г.