

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КРАСНОЯРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ
ПРОБЛЕМ СЕВЕРА»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Синяков Александр Александрович

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ-АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С
HELICOBACTER PYLORI - ИНФЕКЦИЕЙ**

14.03.03 - патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

О.В. Смирнова

Научный консультант:

доктор биологических наук

М.А. Даренская

ИРКУТСК – 2018

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе хронического гастрита и хронического атрофического гастрита	15
1.2 Особенности иммунной регуляции при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите	22
1.2.1 Роль лимфоцитов в реализации адаптивного иммунного ответа при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите.....	22
1.2.2 Функционирование гуморального иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите.....	25
1.2.3 Механизмы неспецифического звена иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите.....	26
1.2.4 Особенности цитокиновой регуляции при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите.....	27
1.3 Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Объект исследования	34
2.2 Иммунологические методы исследования	37
2.3 Хемилюминесцентный анализ активности нейтрофильных гранулоцитов.....	39
2.4 Спектрофотометрические методы определения показателей ПОЛ-АОЗ системы.....	40
2.5 Статистические методы исследования	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
3.1 Особенности клеточного звена иммунитета у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией	45

3.2	Состояние гуморального звена иммунитета у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией	51
3.3	Характеристика хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией.....	54
3.4	Закономерности изменений цитокиновой регуляции у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией	58
3.5	Показатели системы ПОЛ-АОЗ у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией	62
3.6	Сравнительный анализ изменения функциональных связей показателей иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией	70
3.7	Выявление наиболее информативных иммунологических и ПОЛ-АОЗ показателей у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с <i>H. pylori</i> -инфекцией.....	75
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
	ВЫВОДЫ.....	91
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОЗ – антиоксидантная защита
- АФК – активные формы кислорода
- ГПЛ – гидроперекиси липидов
- ДК – диеновые конъюгаты
- ЖК – жирные кислоты
- ИЛ-1 – интерлейкин 1
- ИЛ-2 – интерлейкин 2
- ИЛ-4 – интерлейкин 4
- ИЛ-6 – интерлейкин 6
- ИЛ-8 – интерлейкин 8
- ИФА – иммуноферментный анализ
- НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
- НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
- НГ – нейтрофильные гранулоциты
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- СРО – свободнорадикальное окисление
- ФЛ – фосфолипиды
- ФХ – фосфатидилхолин
- ФЭА – фосфатидилэтаноламин
- ХАГ – хронический атрофический гастрит
- ХГ – хронический гастрит
- ХЛ – хемилюминесценция
- САТ – каталаза
- CD (Cluster Differentiation) – кластер дифференцировки
- СР – церулоплазмин
- GPO – глутатион пероксидаза
- GSH – восстановленный глутатион

GST – глутатион-S-трансфераза

H. pylori – *Helicobacter pylori*

Ig – иммуноглобулин

I_{max} – интенсивность хемилюминесценции

ISS – International Staging System

MDA – малоновый диальдегид

SIgA – секреторный белок

SOD – супероксиддисмутаза

Синд – площадь индуцированной кривой хемилюминесценции

Спонт – площадь спонтанной кривой хемилюминесценции

TCR (T-cell receptor) – T-клеточный рецептор

Th (T helper) – T- лимфоцит- хелпер

T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции

TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Одним из наиболее распространенных заболеваний населения земного шара является хронический гастрит (ХГ), причем по данным ВОЗ заболеванием страдают более 80% жителей Земли [26,39,40,157]. К наиболее опасной форме относится хронический атрофический гастрит (ХАГ), который является провоцирующим фактором возникновения и прогрессирования метапластических и диспластических изменений стенок желудка [242]. Причем, если неатрофический гастрит увеличивает вероятность данного рода изменений в 4 раза, то атрофический – уже в 15 раз [247].

Считается, что основным патогенетическим фактором возникновения хронического гастрита является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), причем степень его выраженности зависит от вирулентности штаммов *H. pylori* [39]. Установлено, что наличие данной инфекции способствует развитию глубоких дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) [85]. Имеются исследования о возможном канцерогенном влиянии *H. pylori*. Выяснено, что степень выраженности структурных изменений слизистой оболочки желудка при ХГ, ассоциированным с *H. pylori* инфекцией зависит от генетической предрасположенности и индивидуального ответа организма на инфицирование [18,25,37,61,66,68,156,157,191,239,243,248]. На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных изучению иммунного ответа в ответ на инфицирование *H. pylori* [4,34,51,77,78,127,151,218,224]. Так, выяснено, что клетками иммунной системы, в ответ на инфицирование *H. pylori*, продуцируются цитокины (IL-1 β , IL-8, IL-18, MCP-1), привлекая Th1-лимфоциты (IL-1 β , IL-8, IL-18, MCP-1), привлекая Th1-лимфоциты [185,187,192,195,209,225,241,196]. Благодаря активированным лимфоцитам происходит развитие клеточного иммунного

ответа, направленного на уничтожение патогена [89]. Th1 – лимфоциты активируют макрофаги, которые за счет выработки бактерицидных компонентов уничтожают чужеродные антигены. Вследствие того, что *H. pylori* способна ингибировать действие макрофагов, элиминация бактерии не происходит, что способствует развитию хронического воспаления [38,227]. К одной из причин данного явления относится изменение антигенспецифического реагирования лимфоцитов, что обусловлено дисрегуляцией цитокиновой продукции [3,33,128].

Многочисленные иммунные нарушения приводят к активации провоспалительных интерлейкинов, а ИЛ – 8 стимулирует продукцию активных форм кислорода, что способствует усугублению иммунных нарушений в слизистой оболочке желудка больных [49,136]. Активная воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка в условиях обсемененности *H. pylori* характеризуется повышенным содержанием ИЛ-8 [129,198]. Однако, несмотря на расширение исследований иммунного статуса при хронических гастритах, до сих пор остаются не ясными механизмы, препятствующие саногенетическим реакциям со стороны иммунной системы [35].

Большой интерес представляют также исследования, направленные на изучение перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) при хронических гастритах, ассоциированных с *H. pylori*. Так, установлено, что многочисленные иммунные нарушения приводят к активации провоспалительных интерлейкинов, а ИЛ – 8 стимулирует продукцию активных форм кислорода, что способствует усугублению иммунных нарушений в слизистой оболочке желудка больных [49,136]. В настоящее время отсутствуют исследования, в которых проводилась бы комплексная оценка взаимодействия иммунных нарушений с изменениями функционирования про- и антиоксидантного статуса организма в условиях развития хронического гастрита. Выяснено, что частота изменений слизистой оболочки желудка на фоне гастрита и их выраженность повышаются с возрастом больного, а также во многом зависят от места и

условий проживания людей, что четко связано с инфицированностью *H. pylori* [20]. Согласно каскаду Корреа мужчины среднего возраста входят в группу риска по инфицированности *H. pylori* [7]. В связи с чем, изучение иммунологических и метаболических аспектов патогенеза ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori* - инфекцией у мужчин среднего возраста позволит осуществлять не только прогноз течения заболеваний, но и разработать патогенетически обоснованные способы коррекции *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить закономерности изменений показателей иммунной системы, процессов липопероксидации и их взаимосвязей у мужчин, больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* - инфекцией для патогенетического обоснования принципов профилактики и коррекции.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить особенности изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией.
2. Определить активность спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией.
3. Оценить уровень некоторых цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, TNF- α , INF- γ) у пациентов с хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией.

4. Изучить особенности состояния системы “перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита” у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией.
5. Провести анализ характера взаимосвязей показателей иммунной регуляции и ПОЛ-АОЗ системы у пациентов исследуемых групп.
6. Установить наиболее информативные показатели иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* - инфекцией с целью обоснования патогенетической коррекции выявленных нарушений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* установлены нарушения реактивности иммунной системы и системы перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса при *H. pylori* - ассоциированных гастритах.

Новыми являются данные о том, что у пациентов с хроническим гастритом с *H. pylori*, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией отмечается угнетение активности Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения рап-маркеров Т-лимфоцитов и их субпопуляций, нарушений процессов активации лимфоцитов.

Приоритетными являются данные о наличии у мужчин, больных хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией выраженных нарушений функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов, проявляющихся увеличением времени их активации, при этом хемилюминесцентная активность нейтрофилов не

изменена при хроническом гастрите и увеличена при хроническом атрофическом гастрите вне зависимости от инфицированности *H. pylori*.

Впервые показано, что у мужчин с ХГ и ХАГ выявляются определенные особенности цитокиновой регуляции в виде активации иммунитета по Th1-типу, у пациентов с ХГ и ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией - активации иммунитета по Th1- и Th2-механизмам.

Впервые доказано, что наличие *H. pylori*-инфекции в группах пациентов с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом характеризуется более выраженными изменениями в системе перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты, что сопровождается накоплением первичных и конечных продуктов липопероксидации на фоне резкой недостаточности антиоксидантных компонентов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и восстановленной формы глутатиона в сравнении с контролем и пациентами, не инфицированными *H. pylori*. Использование для оценки степени выраженности прооксидантных процессов интегративного коэффициента подтверждает развитие антиоксидантной недостаточности в исследуемых группах пациентов.

Впервые установлены наиболее значимые показатели иммунной регуляции и системы липопероксидации у мужчин с ХГ и ХАГ без и при наличии *H. pylori*-инфекции, позволяющие рекомендовать комплексный дифференцированный подход к проведению коррекционных мероприятий у данного рода пациентов.

На основе полученных результатов разработана концептуальная схема изменений иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у пациентов с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Полученные в результате исследования данные расширяют фундаментальные представления о патогенетических механизмах *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Изменения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета у мужчин с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией могут являться дополнительными критериями оптимизации диагностики и лечения больных в зависимости от вида патологического состояния.

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса иммунной регуляции, системы перекисного окисления липидов в обеспечении резистентности при прогрессировании ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*, необходима своевременная диагностика иммунных нарушений и проявлений окислительного стресса и эффективная коррекция их с помощью иммуномодуляторов и средств антиоксидантной терапии.

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского Федерального Университета.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало определение основных популяций и субпопуляций иммунных клеток ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, HLA-DR – клеток) методом непрямой иммунофлюоресценции; основных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, TNF- α , интерферон- γ) и основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) методом твердофазного иммуноферментного анализа; хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и активности системы липопероксидации спектрофотометрическим методом. Указанные методы были применены при обследовании 63 мужчин среднего возраста контрольной группы, 58

пациентов с хроническим гастритом, 61 больного хроническим гастритом с *H. pylori*, 28 пациентов с хроническим атрофическим гастритом и 26 больных хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Нарушения иммунорезистентности, цитокиновой регуляции и дисбаланс в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты являются важными, взаимозависимыми патогенетическими механизмами развития и прогрессирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.
2. Важную роль в прогрессировании заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией у мужчин, играют нарушения молекулярных и клеточных механизмов иммунного статуса: угнетение Т-клеточного звена иммунитета, нарушения процессов активации лимфоцитов, однонаправленные изменения в гуморальном звене иммунитета, увеличение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов, нарушения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.
3. Наиболее информативными показателями, позволяющими рекомендовать комплексный дифференцированный подход к проведению коррекционных мероприятий у мужчин с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией являются: уровень НК - клеток у пациентов ХГ с *H. pylori*; концентрация CD19⁺ - лимфоцитов, IgG, НК – клеток, ИЛ-2, интерферон- γ и MDA - у пациентов с ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Положения, выносимые на защиту и выводы обоснованы достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современных методов и сертифицированного оборудования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Основные положения диссертационного исследования представлены:

- на научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2014, 2015, 2016, 2017);
- на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири» (Новосибирск, 2015);
- на международной научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука: проспект Свободный, 2016» (Красноярск, 2016);
- на XIX конференции молодых ученых КНЦ СО РАН (Красноярск, 2016);
- на 22-ой объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016);
- на XXIXth International Workshop (Magdeburg, Germany, 2016);
- на 16–ой Сибирской гастроэнтерологической конференции «Современные проблемы предраковых и онкологических заболеваний пищеварительного тракта» (Улан – Удэ, 2016);
- на 2-ой Бурятской гастроэнтерологической конференции «Современные принципы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний» (Улан – Удэ, 2016);

- на 17-ой Сибирской гастроэнтерологической конференции «Современные проблемы предраковых и онкологических заболеваний пищеварительного тракта» (Иркутск, 2017);
- на 20-ой межрегиональной научно-практической конференции, «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2017).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автору работы принадлежит ключевая роль в проведении биохимических исследований, обобщении и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 12 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК Минобразования и науки РФ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Материал диссертации изложен на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирован 9 рисунками, 10 таблицами. Работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованной литературы. Список литературы состоит из 258 источника, в том числе 154 отечественных и 104 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе хронического гастрита и хронического атрофического гастрита

Хронический гастрит - наиболее распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта [162,185,215,88]. По данным Всемирной организации здравоохранения хроническим гастритом болеют 80% населения Земли [6]. Считается, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из распространенных причин возникновения хронического гастрита и степень выраженности хронического гастрита зависит от вирулентности штаммов *H. pylori*, а развитие атрофии — от генетической предрасположенности и индивидуального ответа на инфицирование *H. pylori* [18,25,37,61,66,68,156,157,191,239,243,248]. Возникающие при хроническом гастрите структурные изменения слизистой оболочки желудка приводят к нарушению основных функций желудка, в первую очередь кислото- и пепсинообразующей [85]. Одной из важных эпидемиологических особенностей хронических гастритов является их предраковый потенциал. Так, при нормальной структуре слизистой оболочки желудка (СОЖ) 10-летний риск возникновения рака желудка составляет менее 1%, при хроническом аутоиммунном гастрите с выраженной атрофией он равен 1–9%, а при НР-ассоциированном хроническом гастрите с выраженной атрофией – 4–30%. В связи с этим функционально-морфологическое изучение желудка при различных типах ХГ у людей дает возможность предусмотреть возможные варианты дальнейшего развития патологии, провести патогенетическое лечение и предупредить прогрессирование болезни [20].

Открытие бактерии *H. pylori* послужило началом разностороннего исследования процессов, которые происходят в организме на клеточном и молекулярном уровне. Инфекция *H. pylori* считается самой распространенной

бактериальной инфекцией человека. Наличие *H. pylori* в организме приводит к изменению функциональной активности лейкоцитов, вследствие чего снижаются его защитные свойства, и это способствует длительной персистенции возбудителя. Бактерия индуцирует иммуновоспалительную реакцию, тем самым содействует гибели собственных клеток организма. Все это способствует развитию глубоких дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка, что в конечном итоге приводит к появлению рака желудка. Частота гастритических изменений СОЖ и их выраженность повышаются с возрастом больного, а также во многом зависят от места и условий проживания людей, что четко связано с инфицированностью *H. pylori* [20]. По данным некоторых авторов инфекция *H. pylori* признана в качестве главного этиопатогенетического фактора развития рака желудка [171,172,189]. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало *H. pylori* в качестве канцерогена I класса у человека, что свидетельствует о наличии достаточно надежных доказательств [80].

Атрофический гастрит протекает бессимптомно в течение многих лет и часто остается недиагностированным. Многочисленные исследования показали, что риск развития рака желудка повышается параллельно тяжести атрофического гастрита. Вероятность развития рака желудка прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [82].

Патогенез хронического атрофического гастрита так же связан с *H. pylori* [22] и является ассоциированным с хеликобактерной инфекцией [245]. Атрофический гастрит, в половине случаев, сочетается с элементами структурной перестройки слизистой оболочки. Хронический атрофический гастрит обуславливается истончением слизистой оболочки, уменьшением количества желез и секреторной недостаточностью желудка. Клетки эпителия сохранившихся желез желудка подвергаются изменениям, а именно снижается количество главных и париетальных клеток, происходит

мукоидизация главных клеток, появляются клетки-гибриды, которые сочетают в себе признаки разных клеток. В разных отделах желудка атрофические проявления могут протекать различным образом. Более того процесс атрофии захватывает железы желудка или поражает клетки избирательно. Атрофия желез заключается в уменьшении численности клеток, продуцирующих пепсины, и париетальных клеток, которые выделяют соляную кислоту [123].

Возникновение и прогрессирование атрофического гастрита обуславливается экзогенными и эндогенными факторами [126]. К экзогенным факторам относят: инфицирование *H. pylori*, длительный прием лекарственных препаратов, воздействие радиации и многое другое. Эндогенные факторы, приводящие к возникновению атрофического гастрита, это: нарушение обмена веществ, эндокринные дисфункции, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта – панкреатит, холецистит, энтероколит и многие другие.

Атрофический гастрит является предраковой патологией, по каскаду Корреа атрофический гастрит ассоциирован с возникновением и прогрессированием метаплазии, дисплазии и трансформацией в рак желудка [170,169]. В исследовании, проходившем в Японии, авторы выявили, что рак желудка развивается через последовательность гастрит-атрофия-метаплазия-рак [167]. Корреа первым обосновал концепцию: пациенты с хроническим атрофическим гастритом или метаплазией подвергаются повышенному риску развития рака желудка. Это положение было подтверждено 4-м Маастрихтским консенсусом в 2010г. [213] и европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке [130,214].

Проблема рака желудка остается недостаточно решенной во всем мире [186], если неатрофический гастрит увеличивает вероятность возникновения рака желудка в 4 раза, то атрофический гастрит в 15 раз [251]. Ежегодно в мире диагностируется около 900 000 новых случаев возникновения рака желудка [181]. Рак желудка является одной из ведущих причин смертности

от онкологических заболеваний. В настоящее время механизмы патогенеза рака желудка остаются недостаточно изученными. При этом наиболее часто встречающейся причиной некардиального рака желудка является инфицирование организма *H. pylori*, с 1994г. классифицированная ВОЗ в качестве канцерогена [232].

По данным базы GLOBOCAN международного агентства по изучению рака [180] было выявлено, что наиболее высокая заболеваемость этой патологией наблюдается в Восточной Азии (в Японии – 31,1 на 100 000 населения). Самая низкая заболеваемость отмечается в Северной и Восточной Африке (в Намибии – 1,1 на 100 000 населения), Северной Европе (в Швеции – 5,6 на 100 000 населения) и США (4,1 на 100 000 населения). В России показатели заболеваемости раком желудка колеблются около 30 на 100 000 населения [222]. Так как первым критическим событием в канцерогенезе желудка является инфицирование *H. pylori*, гены, связанные с распознаванием бактерии клеткой, иммунным ответом и активацией воспалительного ответа представляют особый интерес для изучения [18]. По данным некоторых авторов был показан повышенный риск развития рака желудка в неазиатских популяциях, у носителей гена интерлейкина IL-1RN2 [246]. Исследования полиморфизмов IL-8 251 A и IL-10-592 продемонстрировали их связь с раком кардиального отдела и диффузного типа опухоли [207]. На Западе с повышенным риском рака желудка ассоциируется аллель TNF- α -308 A [175], тогда как аллель COX-2-1195A связана с высоким риском в Азии [177].

IL 1- β – важный провоспалительный цитокин, который является мощным ингибитором желудочной секреции. Считается, что гипохлоргидрия позволяет распространиться *H. pylori*-индуцированному воспалению из антрального отдела в тело желудка [140]. Роль воспаления также поддерживается другими агентами: бактериальными штаммами, индуцирующими выраженное воспаление (CagA, VacA-позитивные), в большей степени ассоциированы с раком желудка [138,223]. Полиморфизмы

провоспалительных генов связаны с риском развития рака, применение нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшает риск возникновения некардиального рака желудка. Существует предположение, что *H. pylori* разрушает париетальные клетки, нарушает созревание эпителиальных стволовых клеток и рекрутирует периферические и костномозговые стволовые клетки в слизистую оболочку желудка, которые имеют повышенный мутагенный потенциал и увеличенную вероятность трансформации в опухолевые клетки [190].

Японские ученые занимают ведущие позиции в мире в исследованиях, связанных с ранней диагностикой и профилактикой рака желудка. Kato M. и Asaka M., проанализировав большой опыт по ведению пациентов с раком желудка, сделали вывод, что необходима комбинация эрадикации *H. pylori*, как первичной профилактики, скрининг лиц с предраковыми изменениями, так и вторичная профилактика злокачественных новообразований, для элиминации рака желудка в Японии [199]. Японскими авторами была предложена система стратификации риска рака желудка ABC(D) на основании определения антител к *H. pylori* и концентрации пепсиногенов в сыворотке крови (табл. 1). По данной системе группы C и D имеют высокий риск развития злокачественных новообразований желудка. Данная система предложила конкретную стратегию для ранней диагностики больных с повышенным риском развития рака желудка, которая может значительно снизить, в дальнейшем, расходы на лечение этой патологии (рис. 1).

Европейский консенсус Маастрихт IV валидизировал рекомендации японских исследователей [212]. А именно серологические тесты на определение *H. pylori* и маркеры атрофии (например, пепсиногены), считаются наилучшими доступными тестами для выявления лиц с высоким риском развития рака желудка. Пациентам с низким уровнем пепсиногенов рекомендуется проводить дополнительную серологическую диагностику *H. pylori* для дальнейшего выявления субъектов с высоким риском развития рака желудка [173,139].

Таблица 1.

Стратификация риска рака желудка по системе ABC(D)

Группа	A	B	C	D
Определение антител к <i>H. pylori</i>	Отрицательно	Положительно	Положительно	Положительно
Определение пепсиногенов сыворотке крови	Отрицательно	Отрицательно	Положительно	Положительно
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

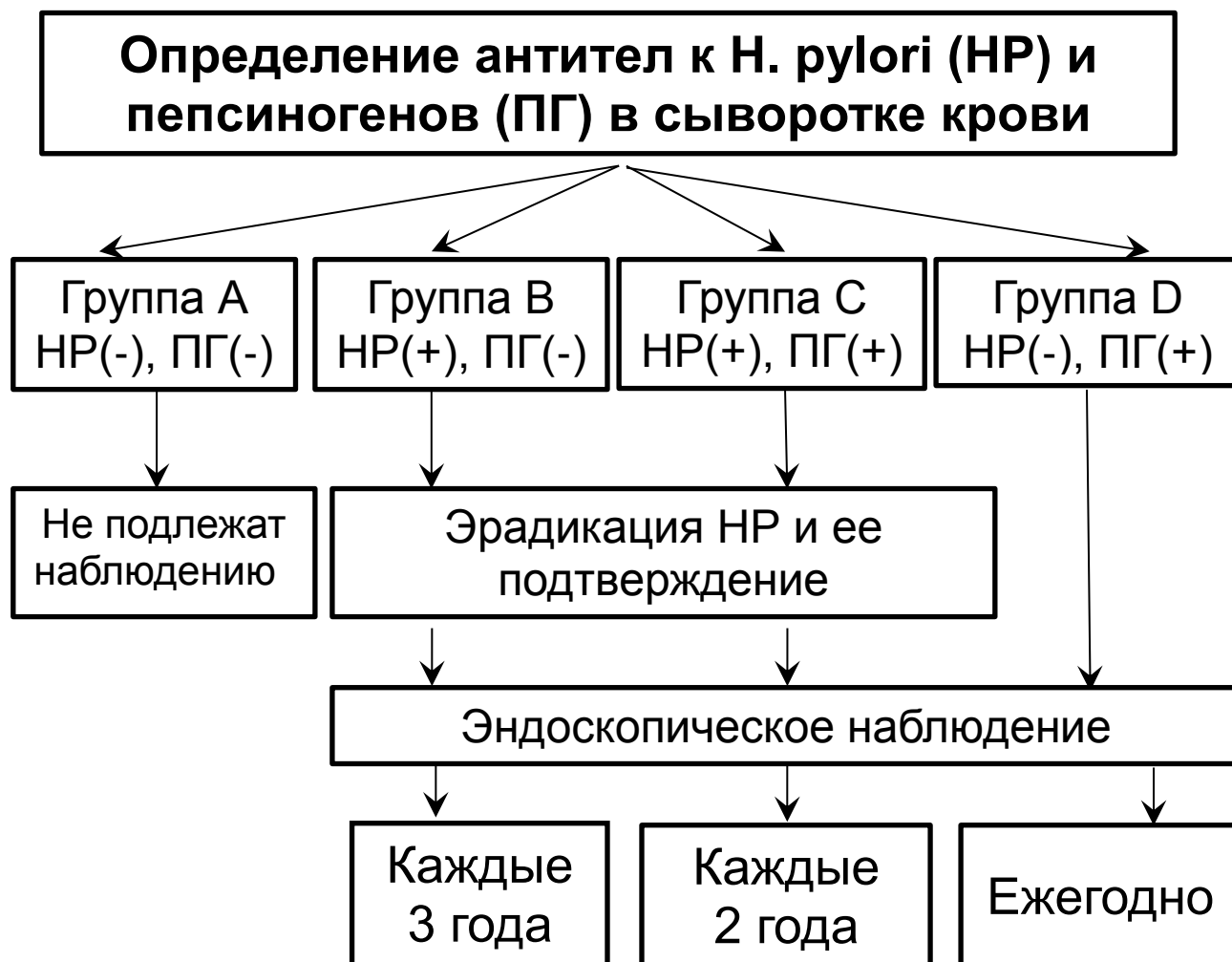


Рисунок 1. Стратегия элиминации рака желудка.

Группа международных экспертов в 2015 году создала международный консенсус по ведению пациентов с гастритом. Основным положением является верификация идеи патогенетической связи атрофического гастрита и рака желудка, а также отведение значительной роли серологической диагностики гастрита [174].

В настоящее время одним из обсуждаемых вопросов является влияние эрадикации *H. pylori* для предотвращения рака желудка. Считается, что важным аспектом профилактики рака желудка является скрининг и лечение инфекции *H. pylori*, так как оптимально проводить эрадикационную терапию до выявления выраженной атрофии и кишечной метаплазии. Согласно рекомендациям Маастрихт IV [212] эрадикация *H. pylori* является важной стратегией предупреждения рака желудка.

Применение серологической диагностики для выявления пациентов с выраженным атрофическим гастритом показало высокую эффективность в российских исследованиях [132,141]. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (MAPS) для ранней диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка необходимо применение современных эндоскопических методов и морфологической диагностики по системе OLGA или OLGIM [183].

Наиболее очевидным путем снижения заболеваемости раком желудка является оптимизация диагностики, лечения и профилактики гастрита [247]. Рак желудка встречается у мужчин в два раза чаще, чем у женщин, при этом большинство заболевших - мужчины среднего возраста.

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество современных как эндоскопических, так и серологических методов диагностики для выявления пациентов с выраженными атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. Однако эти методы не совершенны для прогнозирования трансформации атрофического гастрита в рак желудка. В связи с этим, необходимо более детально изучить

особенности функционирования иммунной системы при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* - инфекцией.

1.2 Особенности иммунной регуляции при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

1.2.1 Роль лимфоцитов в реализации адаптивного иммунного ответа при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

Клеточное звено иммунитета - один из важнейших компонентов защиты организма. Иммунная система разделяется на клеточное звено (макрофаги, дендритные клетки, НК - натуральные киллеры, Т- и В-лимфоциты) и гуморальное звено иммунитета (антитела). В ответ на инфицирование *H. pylori* клетками иммунной системы продуцируются цитокины (IL-1 β , IL-8, IL-18, MCP-1), привлекая Th1-лимфоциты [185,187,192,195,209,225,241,196]. Благодаря активированным лимфоцитам происходит развитие клеточного иммунного ответа, направленного на уничтожение патогена [89]. Клетки Th1 активируют макрофаги, которые за счет выработки бактерицидных компонентов уничтожают чужеродные антигены. Но так как *H. pylori* способна ингибировать действие макрофагов, элиминация бактерии не происходит [227,38].

Один из вариантов Th1-ответа происходит за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров), которые запускают в инфицированных клетках-мишенях перфорин-гранзимовый механизм апоптоза. Происходит разрушение пораженной клетки и внутриклеточного патогена. Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами [148].

Бактерия *H. pylori* является внеклеточным патогеном, следовательно, иммунная система организма должна активировать именно гуморальный иммунный ответ, т.е. образование антител. Следовательно, в данном случае активация клеточного иммунного ответа является «дефектной» и способствует персистенции патогена [38].

Во-первых, Th1-клетки активируют макрофаги, передавая костимулирующий сигнал через взаимодействие CD154 (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также посредством цитокинов (IFN γ , IL-2) [89]. Макрофаги уничтожают антигены за счет выработки бактерицидных компонентов (оксида азота и радикалов кислорода). Однако, *H. pylori* способна ингибировать действие активных веществ макрофагов за счет их нейтрализации каталазой и супероксиддисмутазой, что способствует ее выживанию [227,51]. Но при этом, активные формы кислорода, вырабатываемые макрофагами, приводят к гибели собственных клеток слизистой оболочки желудка, что увеличивает риск развития атрофии [56,241].

Причинами нарушения элиминации *H. pylori* так же могут быть изменения количественного содержания и функционирования Т-лимфоцитов. Количество функционирующих лимфоцитов снижается в связи с воздействием на них факторов патогенности *H. pylori*, которые вызывают их апоптоз [216]. При этом Th1-лимфоциты более чувствительны к апоптозу, чем Th2-клетки, [5], что способствует формированию Th1-клеточного иммунодефицита [2]. Кроме снижения количества Т-лимфоцитов наблюдается изменение в субпопуляционном составе. Так, было показано, что при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите наблюдается снижение количества лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ (Т-хелперы), повышение супрессорной активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и содержания НК-клеток (CD16) в системном кровотоке [5,31,148]. Вероятно, изменение популяционного состава лимфоцитов может нарушать передачу сигнала об антигене и приводить к недостаточной активации АПК, что способствует формированию иммунологической толерантности к бактерии и ее персистенции [7]. Следовательно, реализация клеточного иммунного ответа является неэффективной против *H. pylori*.

Развитие гуморального иммунного ответа, осуществляемого Th2-лимфоцитами, также не приводит к уничтожению патогена [10,56]. Для

активации Th2-клеток необходимо взаимодействие лимфоцитов с АПК (макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами), экспрессирующими молекулы II класса гистосовместимости, кроме того важна соответствующая стимуляция и окружение. Однако, при *H. pylori* инфекции активируются так называемые «непрофессиональные АПК» - мукоциты слизистой оболочки желудка, экспрессирующие DR-антигены, которые не обеспечивают процессинга *H. pylori*-антигенов [64]. Из-за чего полноценная антиген-специфическая реакция не реализуется, а эффект взаимодействия «непрофессиональных АПК» и Т-клеток в присутствии провоспалительных цитокинов сводится к развитию мононуклеарного воспаления в слизистой оболочке желудка [206,1].

Таким образом, в реализации защитных механизмов против *H. pylori* происходит дисрегуляция Th1/Th2 иммунного ответа, в сторону Th1-типа, т.е. активации клеточного звена, в результате которого вместо уничтожения патогена происходит гибель иммунокомпетентных клеток, что вызывает срыв компенсаторного потенциала макроорганизма [5,51,89]. Запускаемый антигенами *H. pylori* гуморальный иммунный ответ также является недостаточным и способствует персистенции инфекции.

При раке желудка выявляется снижение количества лимфоцитов, резкое уменьшение содержания Т-клеток. [145], при этом, по данным некоторых авторов, число В – лимфоцитов увеличивается. Через активацию Т-хелперов 1 типа, под влиянием цитокинов, развивается клеточный Th1 - иммунный ответ на опухоль [32, 95, 152]. Усиливается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов. [208]. Интерфероны альфа, гамма и интерлейкин 18 стимулируют функциональную активность NK- и CD8+ клеток, которые при раке желудка являются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета. [32, 60, 152,201]. Таким образом, при раке желудка на фоне *H. pylori* развивается неэффективный иммунный ответ, который способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

1.2.2 Функционирование гуморального иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире [84,169,7,10,45]. Инфекция *H. pylori* является основным патогенетическим фактором в возникновении воспаления слизистой оболочки желудка и развитии дистрофических и атрофических процессов [253]. Иммунный ответ на инфицирование *H. pylori* носит длительный вялотекущий характер и не заканчивается полной элиминацией возбудителя [210, 200, 137]. При *H. pylori* - ассоциированных гастритах происходят иммунные нарушения, связанные с регуляторным Т-клеточным дисбалансом, и развитием иммунного ответа по Th2 – механизму с активацией гуморального звена иммунитета [58,15,44,57]. На бактериальные антигены начинают активно продуцироваться иммуноглобулины класса IgG и IgA [93,122,252,9,34,179]. Происходит снижение неспецифического и специфического клеточного ответа [202]. IgA является защитным фактором слизистых оболочек, создает местный иммунитет, препятствующий адгезии бактерий на эпителиальных клетках [250,153,146,161,34]. Секреторный IgA (sIgA), который является активной формой IgA, образуется из димерных молекул IgA при транспорте через эпителиальный слой [41]. Образование димерных молекул IgA происходит в результате участия J-цепи. Длительное нахождение патогенного микроорганизма *H. pylori* приводит к нарушению полимеризации IgA, вследствие снижения экспрессии J-цепи. В свою очередь это приводит к уменьшению концентрации иммуноглобулина в желудочном соке [134,256]. При недостаточности секреторного IgA происходит колонизация слизистых оболочек бактериями и повышается нагрузка на клеточное звено иммунитета [249,44, 81,92].

IgG является основной фракцией иммуноглобулинов человека, осуществляет активную антибактериальную защиту и усиливает

цитотоксические свойства макрофагов (обладает цитофильностью к макрофагам), но даже его продукция к антигенам *H. pylori* является малоэффективной. Это может быть обусловлено тем, что IgG не способен проходить через слизистый барьер в просвет желудка, следовательно, взаимодействия антител с бактерией не происходит [158]. Кроме того, молекулярная мимикрия антигенов *H. pylori* под Lewis антигены человека приводит к выработке перекрестно реагирующих антител, что способствует развитию аутоиммунной реакции с альтерацией собственных клеток организма [205,47,40,160,71]. Несмотря на активацию продукции специфических антител, гуморальный иммунитет при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите неэффективен, так как не происходит полная элиминация патогена.

При раке желудка вырабатываемые антитела к опухолеассоциированным антигенам могут оказывать протективное действие на опухоль, защищая ее от воздействия цитотоксических субпопуляций лимфоцитов. Таким образом, скрывая антигенные детерминанты опухоли от воздействия клеток иммунной системы, способствуют неэффективности и клеточного, и гуморального иммунного ответа [28], а антитела к TNF α , IFN α , IFN γ , регулируя активность провоспалительных цитокинов, блокируют их действие также усугубляя нарушения цитокиновой регуляции иммунного ответа [12, 11, 46, 144].

1.2.3 Механизмы неспецифического звена иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

Нейтрофильные гранулоциты (НГ или нейтрофилы) представляют собой классические фагоциты и выступают в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т - лимфоцитов. Нейтрофилы первыми мигрируют к очагу воспаления под действием индуцируемых *H. pylori* хемоаттрактантов и уничтожают бактерии путем фагоцитоза. При

воспалительном процессе происходит повышение относительного содержания нейтрофилов, и, как следствие, повышается их адгезия и фагоцитарная активность, но в последующем их активность снижается [154]. При возникновении воспалительного процесса нейтрофилы становятся мощным эффектором, который обеспечивает механизмы каскадных реакций [16].

Кроме того, нейтрофильные гранулоциты являются клеточными посредниками между организмом и опухолью [142,76]. Особенности функциональной активности нейтрофилов зависят от типа, локализации и стадии онкологического заболевания.

Инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* приводит к развитию острого воспаления, нейтрофилы первыми участвуют в иммунном ответе организма. Однако, бактериальная инфекция *H. pylori* способна изменять направление иммунного ответа, что приводит к уходу патогена от иммунологического надзора и несовершенству иммунной реакции, следовательно, к неэффективности работы неспецифического звена иммунитета.

При раке желудка активируются макрофаги, которые в конечном итоге не способны противостоять опухоли, тем самым, осуществляя нерезультативную работу всего неспецифического звена иммунной системы [32, 60].

1.2.4 Особенности цитокиновой регуляции при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

Цитокины - это низкомолекулярные белки, продуцируются клетками разных типов, в основном лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами. Главная роль в реализации иммунного ответа принадлежит интерлейкинам [47,48,96]. Цитокины выступают в роли регуляторов основных этапов жизнедеятельности клетки организма. Регуляция

обеспечивает пролиферацию, дифференцировку и функционирование клеток, а также направление и характер иммунного ответа на внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза [70,135,8]. Цитокины, взаимодействуя с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, активируют определенные гены, происходит синтез специфических белков, которые регулируют перечисленные выше процессы [43].

H. pylori запускает цитокиновый каскад, который играет ключевую роль в прогрессировании хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка. Одним из важных цитокинов в патогенезе *H. pylori*, включающегося в ответную защитную реакцию организма является IL-1 β , который также играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета [65,48]. Цитокин активирует нейтрофилы (повышает хемотаксис и фагоцитоз), Т- и В-лимфоциты, стимулируя синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, -3, -6, TNF- α), а также повышает цитотоксическую и бактерицидную активность [133,135,65]. Гиперпродукция IL-1 β может приводить к ингибированию выработки соляной кислоты в желудке, что способствует колонизации *H. pylori* [19]. Длительная гиперсекреция цитокина может привести к истощению резервных возможностей клеток-продуцентов, и, впоследствии, к иммунодефициту, который способствует формированию очага хронического воспаления [48].

IL-2 продуцируется Т-хелперами 1 типа (Th-1). Увеличение цитокина, медиатора пролиферации и дифференцировки Т-и В- лимфоцитов, может способствовать как индукции повреждающего действия цитотоксических лимфоцитов, так и реализации противоопухолевого эффекта, что особенно актуально в условиях дисплазии СОЖ. Продукция IL-2 при *H. pylori*-инфекции может привести к атрофии и ингибированию желудочной секреции [50, 133, 135, 147].

Уровень и скорость продукции цитокина играет амбивалентную роль в патогенезе гастродуоденальной патологии. С одной стороны, эффективное

воспаление слизистой оболочки желудка будет препятствовать колонизации патогена. С другой стороны, выраженность воспаления коррелирует с деструкцией собственных тканей. Снижение цитокина является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о гибели клеток-продуцентов IL-2 [5].

IL-4 образуются Т-хелперами 2 типа (Th2), ответственными преимущественно за гуморальный иммунитет, за счет активации Т- и В-лимфоцитов, синтеза иммуноглобулинов, в первую очередь IgG и IgE. IL-4, принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) и регулируя, таким образом, тяжесть повреждения тканей. Увеличение продукции IL-4 рассматривается как фактор, который способствует хронизации заболеваний, связанных с *H. pylori*-инфекцией [91].

Интерлейкин-8 является одним из важных провоспалительных цитокинов. IL-8 выполняет функцию хемотаксического фактора для нейтрофилов и вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии. Кроме того, цитокин усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что способствует их проникновению из сосудистого русла в инфицированные ткани. Клетками-продуцентами IL-8 являются макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты и клетки эпидермиса. Продукцию IL-8 стимулируют другие провоспалительные цитокины: IL-1 β и TNF- α , в то время как IFN- γ , наоборот, ингибирует [21]. В присутствии IL-8 отмечается более активная инфильтрация слизистой оболочки желудка нейтрофилами, выраженная воспалительная реакция. Активированные нейтрофилы генерируют активные формы кислорода, оксида азота, супероксидные радикалы, эффекты которых сопряжены с повреждением собственных клеток слизистой оболочки желудка. Таким образом, уровень продукции цитокина ассоциирован с выраженностью и характером развития воспаления в слизистой оболочке желудка. [48]. У больных с хроническим гастритом

происходит повышение секреции IL-8, а гиперпродукция IL-8 при хроническом атрофическом гастрите приводит к абсолютному повышению палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови и снижению их фагоцитарной активности, что свидетельствует о нарушении защитных механизмов организма [48].

IL-8, индуцируя экспрессию молекул адгезии, опосредует взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и последующую их направленную миграцию в очаг воспаления, стимулирует секрецию лизосомальных ферментов и бактерицидных факторов, продукцию активных форм кислорода и оксида азота, выделение супероксидных радикалов, опосредующих некробиотические процессы [133,135,217].

IL-10, как и IL-4, является продуктом Т-хелперов 2 типа. Этот цитокин участвует в реализации негативной регуляции провоспалительных функций иммунокомпетентных клеток и усиливает Th2-опосредованные реакции [197,163,185]. IL-10 нарушает дифференцировку, созревание и антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток за счет снижения экспрессии МНС класса II и молекул костимуляции – CD80 и CD86. Цитокин ингибирует продукцию IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, TNF, IFN- γ и хемокинов семейств CC и CXC. Так же IL-10, активирует В-клетки, стимулирует пролиферацию и продукцию цитокинов натуральными киллерами (NK) и является ростовым фактором для некоторых субпопуляций CD8+-лимфоцитов [215]. Увеличение продукции IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты, что приводит к развитию хронического воспаления [88].

Таким образом, при инфицировании *H. pylori* происходит стимуляция секреции целого ряда цитокинов, которые в свою очередь способствуют привлечению иммунокомпетентных клеток, развитию воспалительных изменений, происходит увеличение инфекционной нагрузки, атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, тем самым создаются условия для трансформации предракового состояния в рак.

Лейкоциты, которые инфильтрируют опухоль при раке желудка, вырабатывают провоспалительные и проангиогенные факторы, замыкая этим порочный круг прогрессирования заболевания [254].

Увеличение активности цитокинов (INF –альфа, INF- гамма, IL-1бетта), которые участвует в распознавании злокачественно трансформированных клеток, усиливая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках. Цитокин IL-6 совместно с IL-1 β усиливает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. IFN α , IFN γ и IL-18 стимулируют функциональную активность NK- и CD8 $^{+}$ клеток, которые являются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета. Сами интерфероны осуществляют антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток и подавляют ангиогенез [60, 230]. Цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α) способствуют васкуляризации опухоли. ИЛ-8 и TNF α являются хемоаттрактантами для лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль [32, 164, 254]. TNF α , IL-1 β и IL-18 могут увеличивать экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелии сосудов, облегчая, тем самым, миграцию и инфильтрацию опухоли клетками иммунной системы [14, 42, 94,152]. Сами раковые клетки вырабатывают цитокины, IL-6 и IL-8, которые являются для них факторами роста, увеличивая их митогенную активность [159, 165, 208,255]. IL-4 обеспечивает развитие гуморального иммунного ответа, который способствует девиации Т-хелперов в сторону Th2 [32, 60]. Такие цитокины как IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN α , влияют на созревание В-лимфоцитов, их пролиферацию, дифференцировку и антителообразование [14, 32, 95, 208].

Таким образом, роль цитокинов в опухолевой прогрессии неоднозначна, несмотря на то, что с одной стороны, они активируют иммунный ответ, направленный на элиминацию опухоли, с другой, сами способствуют прогрессированию злокачественного процесса.

1.3 Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите

Аэробные организмы в процессе эволюции приобрели хорошо сбалансированные механизмы, которые осуществляют нейтрализацию окислительного действия кислорода и его активных интермедиаторов. Эти механизмы объединены в одну антиоксидантную систему, которая осуществляет первичную защиту организма [203]. Антиоксидантная система препятствует негативным действиям свободных радикалов и перекисному окислению липидов, обеспечивая связывание и рекомбинацию радикалов, предупреждая образование или разрушение перекисей. В нормально функционирующем организме существуют разнообразные барьеры, которые ограничивают воздействие свободных радикалов. Существуют три таких барьера:

Первый барьер антиоксидантной защиты – это смесь трахеобронхиальной слизи, гликопротеинов и сахара, который способен инактивировать пероксид водорода и гидроксильный радикал.

Вторым барьером является сурфактант, в поверхностно активной фракции которого обнаружены многие антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза).

Третий барьер составляют антиоксиданты, которых разделяют на 3 группы:

– ферменты, обладающие антиоксидантным действием (супероксиддисмутаза, каталаза, система глутатионпероксидаза-глутатионредуктаза);

– антиоксиданты неферментативного действия (жирорастворимые – токоферол, полифенолы, убихинол, тканевые липиды, витамины К, А, водорастворимые – аскорбиновая кислота, мочевины, глутатион, цистеин, никотинамид, бензойная кислота);

– синергисты, которые потенцируют действие других антиоксидантов (аскорбиновая, глутаминовая и лимонная кислоты) [59].

Для того что бы сохранялась эффективная работа ферментативного звена должен соблюдаться баланс активности супероксиддисмутазы, каталазы и пероксидазы. Подавление активности одного из ферментов может привести к избыточному накоплению АФК и разрушению клеток.

При *H. pylori* инфекции свободнорадикальное окисление усиливается, что повышает в крови содержание продуктов ПОЛ [176]. Гиперпродукция активных форм кислорода стимулирует свободнорадикальное ПОЛ, сопровождающееся деструкцией мембран, повреждением белков, липидов, ДНК. Таким образом, происходит разрушение внутриклеточных и наружных мембран, что приводит к гибели клеток.

Увеличение активных форм кислорода стимулирует выработку ИЛ – 8, который способствует усугублению иммунных нарушений в слизистой оболочке желудка больных [219]. При *H. pylori*– ассоциированных заболеваниях выявляется высокий уровень малонового диальдегида в плазме, эритроцитах и тканях желудка [231]. Учитывая, что организм борется с патологическим процессом, включаются все звенья антиоксидантной системы, которые в итоге уменьшают реакции перекисного окисления липидов, следовательно, процессы пролиферации начинают преобладать над процессами дифференцировки, развивается десинхронизация фаз регенерации, что способствует появлению атрофических изменений эпителия в слизистой оболочке желудка, и вызывает рецидивы заболевания. В патогенезе многих заболеваний ведущая роль принадлежит реактивным кислородным радикалам, и связанными с ними нарушениями молекулярных механизмов их детоксикации.

Таким образом, при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией, выявляется дисрегуляция системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, которая способствует рассогласованности фаз регенерации, что вызывает прогрессирование заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Работа выполнена на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН (директор – д.м.н., профессор Э.В. Каспаров) в лаборатории клинической патофизиологии (зав. лабораторией – д.м.н. О.В. Смирнова) в период с 2013 по 2015 годы. В исследование были включены только мужчины среднего возраста (от 45 до 59 лет). Клиническое обследование мужчин, больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. Включение пациентов в исследование, взятие биологического материала проводилось при поступлении больных в стационар до начала терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась у больного утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

Контрольная группа была сформирована из 63 мужчин среднего возраста ($48,7 \pm 3,9$ лет) без гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, без изменений СОЖ, с уровнем пепсиногена-1 в сыворотке крови более 50 мкг/л и соотношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3. Группа была сформирована из мужчин среднего возраста, проходящих плановую диспансеризацию в НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. В исследование не включались пациенты с ВИЧ - инфекцией, страдающие гепатитом, туберкулезом, с язвенной болезнью желудка, имеющие сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения. Так же в исследования не включались пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

2 группа состояла из 58 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 59 лет ($46,3 \pm 1,9$ лет), страдающих хроническим гастритом. Диагноз

устанавливался врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден нормальным содержанием пепсиногенов в сыворотке крови методом ИФА и воспалительными изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

3 группа состояла из 61 пациента мужского пола в возрасте от 45 до 59 лет ($50,4 \pm 3,9$ лет), страдающих хроническим гастритом в сочетании *H. pylori*-инфекцией. Диагноз устанавливался врачом гастроэнтерологом при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден нормальным содержанием пепсиногенов в сыворотке крови методом ИФА и воспалительными изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка при фиброэзофагогастродуоденоскопии, наличием антител к *H. pylori*. Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

В 4 группу входили 28 больных мужского пола ($51,2 \pm 4,9$ лет), страдающих хроническим атрофическим гастритом. Диагноз выставлен 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 при фиброэзофагогастродуоденоскопии. 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.

В 5 группу входили 26 больных мужского пола ($49,1 \pm 4,4$ лет), страдающих хроническим атрофическим гастритом в сочетании *H. pylori*-инфекцией. Диагноз выставлен 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 при фиброэзофагогастродуоденоскопии 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 выявляли наличие *H. pylori* методом ИФА с помощью определения титра специфических антител к антигену CagA *H. pylori*. Титры антител от 30 ЕІU и более считали положительным результатом, менее 30 ЕІU - отрицательным результатом определения *H. pylori*. Таким образом, были определены группы без *H. pylori* и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №11 от 11.11.2013). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией [86]. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

2.2 Иммунологические методы исследования

Метод иммунофенотипирования (ИФТ) широко применяется для диагностики заболеваний [206].

При исследовании иммунного статуса использовался метод непрямой иммунофлуоресценции лимфоцитов с помощью моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺. (ТОО «Сорбент» г. Москва) [112]. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли соотношение (CD4⁺/CD8⁺), лейко-Т-клеточный (Лейкоциты /CD3⁺), лейко-В-клеточный (Лейкоциты/CD19⁺) индексы, а также индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺/CD19⁺) [104, 117, 106, 102].

Выделение лимфоцитов производили центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографин ($\rho=1,077$) по методу А.Boyum (1968). Концентрацию лимфоцитов подсчитывали в камере Горяева [114, 98, 97]. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определялась чистота выхода лимфоцитов, которая составляла не менее 97%, жизнеспособность лимфоцитов соответствовала 98-100%. Выделенные лимфоциты использовали для определения иммунного статуса. Отмытые лимфоциты инкубировали с тестируемым моноклональным антителом 45 минут при $t +40\text{C}^0$. Дважды отмывали в растворе Хенкса и затем инкубировали с ФИТЦ-мечеными антителами 30 минут при $t+40\text{C}^0$. После того как клетки отмыли, они готовы для наблюдения. Окрашенные клетки просматривались с помощью флуоресцентного микроскопа под водной иммерсией. Количество антиген позитивных клеток определяли, как процент флуоресцирующих клеток, при просматривании 100 лимфоцитов за вычетом процента флуоресцирующих клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля [244]. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом, за

исключением того, что вместо моноклональных антител клетки обрабатывали раствором Хенкса [107, 105].

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, Е и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом (ИФА). Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по уровням относительного синтеза IgA (IgA/CD19⁺), IgE (IgE/CD19⁺), IgG (IgG/CD19⁺), IgM (IgM/CD19⁺) (Земсков А.М., Земсков В.М., 1994). Уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, TNF- α , интерферона- γ в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли ИФА с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) [118, 110, 111].

Используемый твердофазный метод иммуноанализа основан на принципе «сэндвича». Анализ проводится в две стадии. На первой стадии используют калибровочные пробы с известной концентрацией Ig (А, М, G) и исследуемые образцы инкубируются в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ) к Ig (А, М, G). Затем планшет отмывается. На второй стадии связавшийся в лунках Ig (А, М, G) обрабатывают конъюгатом МКАТ к Ig (А, М, G) с пероксидазой (конъюгат МКАТ и иммобилизованные в лунках планшета МКАТ специфичны к разным участкам молекулы Ig (А, М, G). После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные МКАТ – Ig (А, М, G) - конъюгат» выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (ортофенилендиамина). Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации Ig (А, М, G) в анализируемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом результаты учитываются фотометрически. Концентрацию Ig (А, М, G) в пробах определяют по калибровочному графику [119, 118].

2.3 Хемилюминесцентный анализ активности нейтрофильных гранулоцитов

В качестве метода изучения активности нейтрофильных гранулоцитов использовался хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции АФК НГ. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на биохемилюминесцентного анализатора БЛМ - 3607. Для подсчёта клеток в планшет добавляют 40 мкл уксусной кислоты 10 мкл лейкоцези и подсчитывают количество нейтрофильных гранулоцитов в камере Горяева в 5 больших квадратах по диагонали. Количество клеток определяют по формуле $(X_1 * 11 * 1000) / 0,02 = (X_2 / 2000000) - 1$ – количество Хенкса необходимо добавить к 1мл лейкоцитарной суспензии, где X_1 -суммарное количество клеток в 5 квадратах, X_2 -количество нейтрофилов в 1мл суспензии (необходимое количество клеток $2 * 10^6$). Для проведения хемилюминесцентного анализа используют следующие реактивы: донорскую сыворотку (группа крови АВ, резус-фактор отрицательный), раствор Хенкса (без фенолового красного), люминол или люцигенин в концентрации 100 мкл/мл. Готовят пробу: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки, 240 мкл раствора Хенкса, 50 мкл люминола и 40 мкл зимозана [235, 120, 113, 101, 109]. Регистрация результатов и управление анализатором осуществлялись через персональный компьютер. Определялись следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T_{max}), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I_{max}), площадь кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной ($S_{инд}$) к площади спонтанной ($S_{спонт}$)

хемилюминесценции и обозначали индексом активации. По результатам проведенных исследований была сформирована база данных.

2.4 Спектрофотометрические методы определения показателей ПОЛ-АОЗ системы

Подготовка исследуемого материала

Плазму замораживают и позже исследуют. Эритроцитарную массу отмывают в физрастворе и также замораживают для последующих исследований.

Определение содержания гемоглобина

Принцип метода состоит в том, что к крови добавляется специальный трансформирующий раствор, содержащий сильный окислитель (цианид), при взаимодействии с которым эритроциты разрушаются, гемоглобин выходит в раствор и образует окрашенное соединение гемоглобинцианид. Интенсивность окраски пропорциональна количеству гемоглобина и фиксируется на спектрофотометре [240, 108].

Определение содержания общего белка крови

Уровень содержания общего белка в плазме крови измеряли биохимическим набором производства фирмы ООО «Витал Диагностика СПб» «ОБЩИЙ БЕЛОК-01-ВИТАЛ» № В 06.01. Принцип метода основан на биуретовой реакции.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов АОЗ

Определение содержания диеновых конъюгатов

Принцип метода [23] основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 232 нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ-56

Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5$ Моль⁻¹ См⁻¹. Содержание диеновых конъюгатов выражали в мкмоль/л.

Определение содержания малонового диальдегида

В липидных системах в результате ПОЛ образуется малоновый диальдегид (МДА), взаимодействие которого с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) приводит к образованию хромогена с максимумом поглощения в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм. Расчет содержания МДА проводят с учетом коэффициента молярной экстинкции образовавшегося хромогена, равного $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$, и выражают в мкмоль/г Нв (если определение проводят в эритроцитах) или в мкмоль/л (если определение проводят в плазме):

$$C = \frac{D_{532} \times V_{p.c.} \times 1000}{V_{np} * \varepsilon * B * d}$$

Определение количества восстановленного глутатиона

Определение основано на взаимодействии GSH с ДТНБК (5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой) с образованием окрашенного в желтый цвет аниона 2-нитро-5-тиобензоата. Увеличение концентрации желтого аниона в ходе данной реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 412 нм [72]. Пробы фотометрируют до и после добавления ДТНБК.

Определение активности глутатион-S-трансферазы

Активность глутатион-S-трансферазы определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ). Увеличение концентрации конъюгатов в ходе реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 340 нм (максимум поглощения глутатион-S-ХДНБ).

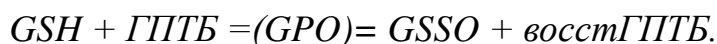
Активность фермента рассчитывали, используя коэффициент миллимолярной экстинкции для GS-ХДНБ при длине волны 340 нм, равный

9,6 мМ⁻¹см⁻¹, и выражают в микромолях образующихся глутатион-S-конъюгатов в минуту на 1 г Нб:

$$A = \frac{\Delta E / \text{мин} * V_{p.c.} * 1000}{\varepsilon * V_n * Hb * d}$$

Определение активности глутатионпероксидазы

Глутатионпероксидаза (GPO) катализирует реакцию взаимодействия глутатиона (GSH) с гидроперекисью трет-бутила (ГПТБ):



Активность фермента оценивается по изменению содержания GSH в пробах до и после инкубации с модельным субстратом в ходе цветной реакции с дитионитро(бис)бензойной кислотой (ДТНБК) [99]. Измеряют экстинкцию опытной и контрольной проб на КФК при длине волны 412 нм. Зануляют по дистиллированной воде.

Активность рассчитывают по формуле

$$A = \frac{\Delta D * V_{p.c.} * 1000}{V_{np} * \varepsilon * Hb * d},$$

Определение активности супероксиддисмутазы

Принцип метода основан на ингибировании реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде в присутствии супероксиддисмутазы (СОД).

Об интенсивности аутоокисления адреналина судили по динамическому нарастанию поглощения при длине волны 347 нм, обусловленному накоплением продукта окисления, не описанного ранее в литературе, и опережающему по времени образованию адренохрома с максимумом поглощения при 480 нм [194].

$$\text{Ед. активности } \frac{\text{СОД}}{\text{гНб}} = \left(\frac{E_x - E_o}{E_x} \right) * \frac{100\% * F * V * 1000}{50 * v * d * C} \text{ где}$$

$$\frac{E_x - E_o}{E_x} * \frac{100\%}{50} \text{ единица активности на мл плазмы,}$$

Определение активности каталазы

Определение активности каталазы основано на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса не разрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония. Активность каталазы рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{\Delta A / c * V * f}{t * v * d * K * Hb * 60}$$

Определение ферроксидазной активности церулоплазмينا

Принцип метода основан на окислении *n*-фенилендамина при участии церулоплазмينا. Умножая значение оптической плотности на коэффициент пересчета 875, получают величину концентрации церулоплазмينا в мг/л.

Определение коэффициента окислительного стресса (КОС)

Метод индивидуальной оценки окислительного стресса [52, 53] при помощи расчета интегрального коэффициента по соотношению про- и антиоксидантных факторов (рис 2.)

Где *i* – уровни показателей обследуемых пациентов; *n* – уровни показателей сравнительной группы, при КОС >1 регистрируют развитие окислительного стресса.

$$\text{КОС} = \frac{(\text{DKi} / \text{DKn}) * (\text{MDAi} / \text{MDAn})}{(\text{SODi} / \text{SODn}) * (\text{CATi} / \text{CATn}) * (\text{GSTi} / \text{GSTn}) * (\text{GPOi} / \text{GPOn}) * (\text{CPI} / \text{CPn})}$$

Рисунок 2- Формула расчета КОС.

2.5 Статистические методы исследования

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MSExcel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc., США, 2008) и

Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентили (C_{25} - C_{75}) [87]. Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$ [238, 121, 103].

Для определения корреляционных связей использовали метод Спирмена, так как, по крайней мере, одно из распределений анализируемых количественных признаков не является нормальным.

При значении коэффициента корреляции $|r| \geq 0,75$ связь между признаками оценивалась как сильная, при коэффициенте $0,25 < |r| < 0,75$ – зависимость средней силы, при $|r| \leq 0,25$ – слабая степень корреляции. При сравнении признаков, характеризующих частоту, использовался точный критерий Фишера [87].

Для определения наиболее значимых показателей гуморального, клеточного и неспецифического звена иммунитета, особенностей цитокинов, прооксидантной и антиоксидантной систем, и оценки равномерности исследуемых показателей в группе сравнения и больных людей нами применен дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился с использованием пошагового метода (F-критерий Фишера). Анализировали группы, сформированные классификатором при дискриминантном анализе, по непараметрическим показателям. Для интерпретации результатов дискриминантного анализа использовали Wilk's Lambda — лямбда Уилкса (статистика Уилкса), Partial Lambda — частная лямбда, F-remove — F-критерий и Toler. — толерантность.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Особенности клеточного звена иммунитета у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Клеточное звено иммунитета является одним из важнейших компонентов защиты организма. С целью более детальной характеристики клеточного звена иммунитета у мужчин с хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией нами были исследованы изменения следующих показателей: Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, В-лимфоцитов, CD25⁺, CD95⁺ и HLA-DR-клеток. Сравнение групп в данной и последующих главах осуществлялось следующим образом: p_{1-2} – статистически значимые различия медиан в группе с ХГ без *H. pylori* в сравнении с контрольной группой, p_{1-3} – статистически значимые различия медиан в группе с ХГ в сочетании с *H. pylori* в сравнении с контрольной группой, p_{2-3} – статистически значимые различия медиан в группах с ХГ с *H. pylori* и ХГ без *H. pylori*, p_{1-4} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ без *H. pylori* в сравнении с контрольной группой, p_{2-4} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ без *H. pylori* с ХГ без *H. pylori*, p_{3-4} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ без *H. pylori* с ХГ с *H. pylori*, p_{1-5} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ с *H. pylori* в сравнении с контрольной группой, p_{2-5} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ с *H. pylori* и ХГ без *H. pylori*, p_{3-5} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ с *H. pylori* и ХГ с *H. pylori*, p_{4-5} – статистически значимые различия медиан в группах с ХАГ с *H. pylori* и ХАГ без *H. pylori*.

Нами было получено, что медианы относительных и абсолютных показателей клеточного иммунитета у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* снижались по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой (в 1,2 раза для CD3% - $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$),

(почти в 2 раза для $CD3^+$, $10^9/л$ - $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$) (таблица 2). Медиана относительного показателя $CD4^+$ -клеток у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* была ниже в 1,5 раза по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$). Медиана абсолютного количества $CD4^+$ -лимфоцитов также была снижена у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и контрольной группы (в 1,4 раза для - $p_{1-3}=0,02$, в 1,2 для $p_{2-3}=0,02$; в 2,3 раза для $p_{1-4}=0,01$, в 2 раза для $p_{2-4}=0,01$, в 1,6 раз для $p_{1-5}=0,03$; в 2,5 раза для $p_{1-5}=0,01$, в 2,2 раза для $p_{2-5}=0,01$, в 1,7 раз для $p_{3-5}=0,03$).

Абсолютное содержание $CD8^+$ -лимфоцитов уменьшалось в 1,6 раза у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3}=0,045$, $p_{2-3}=0,045$; $p_{1-4}=0,04$; $p_{2-5}=0,04$; $p_{1-5}=0,04$; $p_{2-5}=0,04$). Данный факт можно связать с наличием длительного воспалительного процесса уже на стадии хронического гастрита с *H. pylori* инфекцией.

Абсолютное содержание $CD16^+$ - клеток было увеличено в 1,3 раза у больных ХГ по сравнению со всеми исследуемыми группами ($p_{1-2}=0,048$; $p_{2-3}=0,045$; $p_{2-4}=0,04$; $p_{2-5}=0,04$) (таблица 3). У больных ХАГ без *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* абсолютное содержание $CD16^+$ - клеток было снижено в 1,8 раз относительно контрольной группы ($p_{1-4}=0,04$; $p_{1-5}=0,04$). Подобного рода изменения можно связать с неэффективностью функционирования Т – лимфоцитов в процессе элиминации инфекции, а также развитием синдрома иммунной недостаточности при наличии хронического воспаления.

Относительное и абсолютное количество $CD25^+$ и $CD95^+$ - клеток снижалось больше чем в 2 раза у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и контрольной группы (таблица 4). Данные результаты показывают, что ранняя активация Т-лимфоцитов нарушена уже на стадии хронического гастрита и сохраняется при хроническом атрофическом гастрите в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Медиана относительного количества HLA-DR-клеток снижалась у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и

контрольной группы (в 1,2 раза, $p_{1-3} < 0,001$; в 3 раза, $p_{2-3} < 0,001$; в 3 раза, $p_{1-4} < 0,001$; в 2,8 раза, $p_{2-4} < 0,001$; в 3 раза, $p_{1-5} < 0,001$ и в 3,5 раза, $p_{2-5} < 0,001$). Абсолютное количество HLA-DR-клеток (маркер активированных лимфоцитов) снижалось 6 раз у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и контрольной группы, за счет значительного уменьшения эффекторных Т-лимфоцитов уже на стадии ХГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$). Данный показатель является одним из значимых маркеров поздней активации, показателем гиперреактивности иммунитета. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа. В нашем исследовании мы показали снижение количества данного показателя в группах больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно группы больных ХГ и контрольной группы, что может свидетельствовать о снижении эффективности иммунной системы при длительной персистенции инфекции *H. pylori*.

По данным некоторых авторов уменьшение субпопуляций лимфоцитов происходит под действием индуцируемого *H. pylori* апоптоза, что приводит к формированию иммунологической недостаточности [5,55]. Сниженное количество лимфоцитов может быть обусловлено угнетением процессов лимфопролиферации. Причиной данного процесса можно рассматривать недостаточность активирующего сигнала, связанного с низким уровнем продукции активирующих цитокинов, либо с гиперпродукцией ингибирующих цитокинов [5]. Следовательно, можно предположить неполноценность Т-хелперного звена иммунной защиты при активации супрессорной активности цитотоксических Т-лимфоцитов и возрастании содержания НК-клеток, для которых характерен неиммунный цитолиз [31].

Таким образом, можно сделать заключение о наличии у больных с ХГ с *H. pylori*, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией тяжелых изменений в состоянии клеточного звена иммунитета, в сравнении с группами ХГ без *H. pylori* и контрольной группой.

Таблица 2

Показатели Т- лимфоцитов у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Ме, C₂₅-C₇₅, р_{mn})

Показатели	Контрольная группа, N=63 (1)		ХГ N=58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N=61 (3)		ХАГ N=28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N=26 (5)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,7	4,82–7,47	5,5	4,92–7,4	4,65	3,3-5,0	4,1	3,3-4,6	4,1	3,3-4,6
Лимфоциты, (%)	38,2	32,2-44,9	38,6	32,2-44,9	28,0	27,00–39,00	28,0	23,00–34,00	28,0	23,00–34,00
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,17	1,55-3,35	2,12	1,55-3,35	1,30	1,25–1,95	1,30	1,00–1,75	1,30	1,00–1,75
CD3 ⁺ , (%)	66	60,0–72,0	62	59,0–70,0	55,0	49,0-57,0	53,0	49,0-58,0	54,0	49,0-58,0
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,43	0,93-2,41	1,31	0,93-2,41	0,71	0,61-1,1	0,69	0,49-1,01	0,7	0,49-1,01
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
CD4 ⁺ , (%)	45,0	34,0–48,75	41,0	36,0–45,5	30,0	25,0-34,0	32,0	22,0-34,0	30,0	20,0-36,00
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,97	0,52–1,63	0,86	0,52–1,63	0,68	0,63-0,77	0,41	0,25-0,56	0,39	0,25-0,56
					p ₁₋₃ =0,02; p ₂₋₃ =0,02		p ₁₋₄ =0,01; p ₂₋₄ =0,01; p ₃₋₄ =0,03		p ₁₋₅ =0,01; p ₂₋₅ =0,01; p ₃₋₅ =0,03	
CD8 ⁺ , (%)	28,0	20,0–33,75	25,0	20,0–33,75	25,0	21,0-32,0	26,0	16,0-36,0	24,0	16,0-36,0
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,6	0,31–1,13	0,53	0,31–1,13	0,47	0,35-0,56	0,33	0,41-0,75	0,46	0,41-0,75
					p ₁₋₃ =0,045; p ₂₋₃ =0,045		p ₁₋₄ =0,04; p ₂₋₄ =0,04		p ₁₋₅ =0,04; p ₂₋₅ =0,04	

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимые различия между группой больных ХГ без *H. pylori* и контрольной группой. p₁₋₃ – статистически значимые различия между группой больных ХГ с *H. pylori* и контрольной группой, p₁₋₄ – статистически значимые различия между группой больных ХАГ без *H. pylori* и контрольной группой, p₁₋₅ – статистически значимые различия между группой больных ХАГ с *H. pylori* и контрольной группой. p₂₋₃ – статистически значимые различия между группой больных ХГ без *H. pylori* и группой больных ХГ с *H. pylori*, p₂₋₄ – статистически значимые различия между группой больных ХГ без *H. pylori* и группой больных ХАГ без *H. pylori*, p₂₋₅ – статистически значимые различия между группой больных ХГ без *H. pylori* и группой больных ХАГ с *H. pylori*. p₃₋₄ – статистически значимые различия между группой больных ХГ с *H. pylori* и группой больных ХАГ без *H. pylori*, p₃₋₅ – статистически значимые различия между группой больных ХГ с *H. pylori* и группой больных ХАГ с *H. pylori*. p₄₋₅ – статистически значимые различия между группой больных ХАГ без *H. pylori* и группой больных ХАГ с *H. pylori*

Показатели NK – клеток и В - лимфоцитов у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{пчи})

Показатели	Контрольная группа, N=63 (1)		ХГ N=58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N=61 (3)		ХАГ N=28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N=26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0 – 23,0	26,0	17,0 – 23,0	24,0	16,0-26,0	19,0	8,0-26,0	19,0	8,0-26,0
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,43	0,26 – 0,77	0,55	0,46 – 0,87	0,31	0,24-0,48	0,24	0,1-1,0	0,24	0,1-1,0
			p ₁₋₂ =0,048		p ₂₋₃ =0,045		p ₁₋₄ =0,04; p ₂₋₄ =0,04		p ₁₋₅ =0,04; p ₂₋₅ =0,04	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 15,75	14,3	10,1 – 16,7	17,0	14,0-21,0	18,0	14,0-28,0	16,0	15,0-24,0
CD19 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,29	0,13-0,52	0,3	0,13-0,52	0,22	0,13-0,46	0,23	0,14 -0,36	0,2	0,14 -0,36

Примечание: см. Таблицу 2

Таблица 4

Показатели ранней и поздней активации лимфоцитов и HLA-DR – клеток у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{min})

Показатели	Контроль, N=63 (1)		ХГ N= 58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N=61 (3)		ХАГ N=28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N=26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD25 %	22,0	14,8–27,6	20,0	16,4–29,3	12,0	8,0-16,0	11,0	9,0-15,0	10,0	8,0-16,0
					p ₁₋₃ =0,01; p ₂₋₃ =0,01		p ₁₋₄ =0,01; p ₂₋₄ =0,01		p ₁₋₅ =0,01; p ₂₋₅ =0,01	
CD25(10 ⁹ /л)	0,47	0,23–0,67	0,42	0,23–0,67	0,15	0,08-0,28	0,14	0,13-0,37	0,13	0,13-0,37
					p ₁₋₃ =0,02; p ₂₋₃ =0,02		p ₁₋₄ =0,04; p ₂₋₄ =0,04		p ₁₋₅ =0,04; p ₂₋₅ =0,04	
CD95%	56	34,0-67,0	55	34,0-67,0	8,0	6,0-12,0	11,0	7,0-13,0	10,0	6,0-12,0
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
CD95(10 ⁹ /л)	1,21	0,52-2,24	1,16	0,52-2,24	0,1	6,0-12,0	0,14	0,06-0,21	0,13	0,06-0,21
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0-20,0	14,0	12,0-20,0	12,0	0,06-0,21	5,0	2,0-8,0	4,0	2,0-8,0
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
HLA-DR ⁺ ,(10 ⁹ /л)	0,32	0,18-0,67	0,29	0,18-0,67	0,05	0,02-0,14	0,06	0,02-0,14	0,05	0,02-0,14
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	

Примечание: см. Таблицу 2.

3.2 Состояние гуморального звена иммунитета у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Для характеристики гуморального звена иммунитета в исследуемых группах нами была произведена оценка следующих параметров: IgA, IgM, IgG, IgE.

Было обнаружено, что у больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходит повышение концентрации IgA по сравнению с контрольной группой (в 1,6 раз, $p_{1-2}=0,04$; в 1,9 раз, $p_{1-3}=0,02$; в 2 раза, $p_{1-4}=0,001$; в 2,3 раза, $p_{1-5}=0,001$) (таблица 5). IgA - белки сыворотки крови и секретов слизистых оболочек. Как показано в некоторых работах, длительное нахождение инфекции *H. pylori* приводит к нарушению полимеризации IgA, что в свою очередь влечет за собой уменьшение концентрации иммуноглобулина в желудочном соке [256]. Колонизация слизистых оболочек бактерией *H. pylori* может происходить вследствие недостаточности секреторного IgA, что повышает нагрузку на клеточное звено иммунитета.

У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечалось повышение содержания IgG относительно группы больных ХГ и контрольной группы (в 1,2 раза, $p_{1-3}=0,03$; в 1,3 раза, $p_{2-3}=0,02$; в 1,3 раза, $p_{1-4}=0,02$; в 1,3 раза, $p_{2-4}=0,01$; в 1,3 раза, $p_{1-5}=0,01$; в 1,3 раза, $p_{2-5}=0,02$). Функция IgG заключается в антибактериальной защите и усиливает цитотоксические свойства макрофагов. В настоящее время доказано, что его продукция к антигенам *H. pylori* является малоэффективной, так как IgG не способен проходить через слизистый барьер в просвет желудка, следовательно, взаимодействия антител с бактерией не происходит [158].

Дополнительно, всем лицам, входившим в исследование, производили оценку относительного синтеза IgA (IgA/CD19⁺), IgM (Ig M/CD19⁺), IgE (IgE/CD19⁺) и IgG (IgG/CD19⁺). У больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходило

повышение медианы IgM/CD19⁺ относительно группы больных ХГ и контрольной группы (в 1,2 раза для $p_{1-4}=0,03$ и $p_{2-4}=0,04$; в 1,4 раза для $p_{1-5}=0,03$ и $p_{2-5}=0,04$). У больных ХГ с *H. pylori* ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечалось увеличение в 1,6 раза IgA/CD19⁺ по сравнению с группами больных ХГ и контрольной группой ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$).

При хронических гастритах, хронических атрофических гастритах в сочетании с *H. pylori* инфекцией происходят иммунные нарушения, связанные с регуляторным Т-клеточным дисбалансом, и развитием иммунного ответа по Th2 – механизму с активацией гуморального звена иммунитета [58,15,44,57]. В первую очередь на бактериальные антигены начинают активно продуцироваться иммуноглобулины класса IgG и IgA [93,122,252,9,34,179]. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, согласно которым, несмотря на активацию продукции специфических антител, гуморальный иммунитет при хроническом *H. pylori* - ассоциированном гастрите неэффективен, так как не происходит полной элиминации патогена и вероятно, поломка в данном звене иммунитета запускает вторичные изменения во всех остальных звеньях [93,122,252,9, 34,179, 202].

Таким образом, у больных ХГ выявляется гипергаммаглобулинемия по классу А. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* выявляется гипергаммаглобулинемия по классам А и G. Несмотря на активацию продукции специфических антител, гуморальный иммунитет при хроническом, хроническом атрофическом гастритах в сочетании с *H. pylori* - инфекцией неэффективен, так как не происходит достаточной элиминации патогена.

Таблица 5

Показатели гуморального звена иммунитета у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{мн})

Показатели	Контрольная группа N=63 (1)		ХГ N=58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N=61 (3)		ХАГ N=28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N=26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, (г/л)	2,4	1,44 – 3,6	3,9	3,5 – 6,3	4,7	3,4-6,5	5,1	4,2-7,41	5,54	3,9-7,34
			p ₁₋₂ =0,04		p ₁₋₃ =0,02		p ₁₋₄ =0,001		p ₁₋₅ =0,001	
IgM, (г/л)	1,31	0,6 – 2,38	1,37	0,6 – 2,41	1,15	0,35-2,9	1,3	0,6-2,7	1,29	0,7-2,87
IgG, (г/л)	14,85	8,8 – 17,8	14,7	8,8 – 18,2	18,8	13,7-33,57	20,3	12,4-37,6	20,4	12,57-30,1
					p ₁₋₃ =0,03; p ₂₋₃ =0,02		p ₁₋₄ =0,02; p ₂₋₄ =0,01		p ₁₋₅ =0,01; p ₂₋₅ =0,02	
IgE, (МЕ/мл)	50,0	10,0-71,0	51,0	10,0-74,0	45,6	18,2-89,3	47,2	26,1-92,3	49,7	25,9-102,3
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	8,27	6,92-11,3	13,0	12,11-26,9	21,36	14,13-26,15	22,17	20,58 -30,0	27,7	20,38-27,85
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,5	4,36-4,61	4,5	4,36-4,6	5,0	2,5-8,0	5,65	4,2-7,9	6,4	5,0-7,9
							p ₁₋₄ =0,03; p ₂₋₄ =0,04		p ₁₋₅ =0,03; p ₂₋₅ =0,04	
IgE/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	172,4	76,5-136,5	170,0	76,9-142,3	198,0	130,0-248,0	205,2	186,4-256,4	216,0	185,0-284,1
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	51,2	34,2-67,7	49,0	35,0-67,7	41,2	19,3-65,4	36,15	17,1-40,5	51,15	18,3-64,1

*Примечание: см. Таблица 2.

3.3 Характеристика хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Изучение хемилюминесцентной активности (ХА) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) позволяет оценить особенности респираторного взрыва в спонтанном и индуцированном состоянии при различных заболеваниях. По данным ряда авторов функциональная активность НГ напрямую зависит от ХА, чем выше ХА НГ, тем больше функциональная способность нейтрофилов. Для оценки ХА нейтрофилов у больных с *H. pylori* – ассоциированными заболеваниями нами были использованы следующие показатели: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T_{max}), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I_{max}), площадь кривой хемилюминесценции (S). Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной ($S_{инд.}$) к площади спонтанной ($S_{спонт.}$) хемилюминесценции и обозначали индексом активации.

В нашем исследовании медиана интенсивности спонтанной (I_{max} спон.) хемилюминесценции (ХЛ) увеличивалась в 1,2 раза у больных ХАГ, ХАГ с *H. pylori* по сравнению с больными хроническим гастритом, ХГ с *H. pylori*, а также контрольной группой ($p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$) (таблица 6).

Медиана времени выхода на максимум при спонтанной (T_{max} спон.) ХЛ в исследуемых группах также увеличивалась относительно группы больных ХГ и контрольной группы (в 1,3 раза для $p_{1-3}<0,001$ и $p_{2-3}<0,001$; в 1,5 раза для $p_{1-4}<0,001$ и $p_{2-4}<0,001$; в 1,6 раза для $p_{1-5}<0,001$ и $p_{2-5}<0,001$). Кроме того, происходило увеличение в 1,2 раза времени выхода на максимум у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* по сравнению с больными ХГ с *H. pylori* ($p_{3-4}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$). Во всех группах больных обнаруживалось повышение

спонтанного времени выхода на максимум, следовательно, НГ необходимо больше времени для их активации.

Следующим показателем хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов являлась площадь под кривой (S_{\max} спон.). Медиана площади под кривой спонтанной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) была увеличена в 10 раз в группах больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$), также у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* наблюдалось увеличение площади под кривой спонтанной ХЛ НГ по сравнению с ХГ с *H. pylori* ($p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$).

Медиана интенсивности индуцированной (I_{\max} инд.) ХЛ НГ резко увеличивалась у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно ХГ, ХГ с *H. pylori* и контрольной группы (в 1,4 раза для $p_{1-4} < 0,001$ и $p_{2-4} < 0,001$; в 1,2 раза для $p_{3-4} < 0,001$; в 1,5 раза для $p_{1-5} < 0,001$ и $p_{2-5} < 0,001$; в 1,3 раза для $p_{3-5} < 0,001$). Было зафиксировано увеличение медианы времени выхода на максимум при индуцированной (T_{\max} инд.) ХЛ в 1,2 раза у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* в сравнении с ХГ, ХГ с *H. pylori* и контрольной группой ($p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$). Исследования в данном направлении позволяют сделать вывод о том, что нейтрофильным гранулоцитам необходимо больше времени для активации, что отрицательно сказывается на состоянии организма.

Медиана площади под кривой индуцированной (S_{\max} инд.) ХЛ НГ была увеличена в группе больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой (в 5 раз для $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$ и в 12 раз для $p_{1-5} < 0,001$ и $p_{2-5} < 0,001$), также было выявлено увеличение площади под кривой индуцированной ХЛ НГ в 1,6 раз у больных ХАГ с *H. pylori* по сравнению с больными ХГ с *H. pylori* ($p_{3-5} < 0,001$). Таким образом, у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* хемилюминесцентная активность НГ повышена, а учитывая, что

площадь под кривые хемилюминесценции при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции увеличена, следовательно, у данных больных увеличены ХА НГ и продукция активных форм кислорода.

Медиана индекса активации увеличена в группах больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой (в 1,7 раза для $p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} < 0,001$; в 1,4 раза для $p_{1-4} = 0,03$ и $p_{2-4} = 0,03$; в 1,2 раза для $p_{1-5} = 0,03$ и $p_{2-5} = 0,03$), но при этом медиана индекса активации снижается в 1,4 раза у больных ХАГ с *H. pylori* по сравнению с ХГ с *H. pylori* ($p_{3-5} < 0,001$). Изменение индекса активации является закономерным и дополняет уже имеющиеся изменения при хроническом гастрите с *H. pylori*, ХАГ с и без *H. pylori*.

Нейтрофильные гранулоциты – это классические фагоциты, которые выступают в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т - лимфоцитов. Популяция нейтрофилов неоднородна [24] и отличается по экспрессии рецепторов, уровню окислительного метаболизма, величине мембранного потенциала и фагоцитарной активности. Популяцию нейтрофилов по способности генерировать активные формы кислорода и взаимодействовать с субстратом делят на два класса: нейтрофилы-киллеры и нейтрофилы – кейджеры. При возникновении воспалительного процесса нейтрофилы становятся мощным эффектором, который обеспечивает механизмы каскадных реакций [16]. Вероятнее всего, при *H. pylori* - инфекции в слизистую оболочку желудка могут мигрировать преимущественно нейтрофилы-киллеры, так как они активно продуцируют АФК и осуществляют фагоцитоз, которыми являются зрелые сегментоядерные нейтрофилы. Можно предположить, что в условиях наличия *H. pylori*-инфекции, при воспалительном процессе происходит повышение относительного содержания нейтрофилов, и, как следствие, увеличение их адгезии и фагоцитарной активности, но в последующем их активность снижается, что согласуется с данными литературы [154].

Таблица 6

Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{min})

Показатели	Контрольная группа N=63 (1)		ХГ N=58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N=61 (3)		ХАГ N=28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N=26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
I _{max} спон. (y.e.)	19133	3054-27134	19153	3097-29154	21594	29935-4160	22083	3047-41528	22151,1	3456-41726
							p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
T _{max} спон. (сек.)	969	615-1753	1169	625-1958	1531	930-2041	1817	989-2379	1919	1029-2569
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
S _{qr} спон. (*10 ⁶)	0,22	0,15-0,54	0,28	0,17-0,59	3	0,9-4,7	3,1	0,9-3,5	3,1	1,09-4,9
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
I _{max} инд. (y.e.)	34940	10488-41588	35940	11659-40487	40329	22205-41661	50231	21341-71041	55269	24967-71740
							p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
T _{max} инд. (сек.)	1380,8	796-1586	1480,8	896-1624	1544	985-1715	1683	1051-1960	1683	1101-2096
							p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
S _{qr} инд. (*10 ⁶)	0,4	0,15-0,95	0,52	0,15-0,95	3,1	0,51-5,9	3,9	0,2-8,3	5	0,28-10,3
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001;		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001	
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	1,5	0,9-2,0	2,61	1,01-3,02	2,1	1,8-2,7	1,86	1,4-2,49
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ =0,03; p ₂₋₄ =0,03;		p ₁₋₅ =0,03; p ₂₋₅ =0,03; p ₃₋₅ <0,001	

*Примечание: см. Таблица 2.

Таким образом, у больных ХГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией происходит повышение времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой ХЛ и индекса активации нейтрофильных гранулоцитов относительно контрольной группы. В группах больных ХАГ и ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией выявляется повышение интенсивности свечения спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, времени выхода на максимум, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, индекса активации НГ по сравнению с контрольной группой. Все эти изменения могут указывать на увеличение продукции активных форм кислорода, закономерно происходящих в условиях инфекционной нагрузки.

3.4 Закономерности изменений цитокиновой регуляции у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Для изучения цитокиновой регуляции мы исследовали содержание некоторых провоспалительных (TNF- α , ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4).

У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечалось повышение медианы интерлейкина-2 ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$) (таблица 7), повышение медианы интерлейкина-8 больше чем в 10 раз ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$) по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходило повышение медианы интерферона-гамма в 1,5 раза относительно больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$). У больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* медиана интерлейкина-4 повышалась больше чем в 10 раз по сравнению с группой больных ХГ без *H. pylori*, ХАГ без *H. pylori* и контрольной группой ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$). Кроме того, у больных ХГ

происходило увеличение медианы интерлейкина-2 по сравнению с контрольной группой ($p_{1-2}=0,01$).

Цитокины – это регуляторы основных этапов жизнедеятельности клетки организма. Регуляция обеспечивает пролиферацию, дифференцировку и функционирование клеток, а также направление и характер иммунного ответа на внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза [70,135,8]. Считается, что *H. pylori* запускает цитокиновый каскад, который играет ключевую роль в прогрессировании хронических воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка.

Известно, что при инфицировании организма *H. pylori* происходит взаимодействие антигенов бактерии с Toll-подобными рецепторами эпителиоцитов СОЖ. В результате активации эпителиоциты продуцируют IL-8, который является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов периферической крови [21]. Под действием IL-8 происходит активация клеток, которые мигрируют в очаг проникновения патогена. Одним из ключевых факторов, который запускает развитие хронического атрофического гастрита, является гиперпродукция IL-8 мононуклеарами [48]. В дальнейшем это приводит к активации базофилов, эозинофилов и моноцитов крови, что лежит в основе гиперчувствительности замедленного типа и способствует инфильтрации СОЖ лейкоцитами, а также поддержанию воспалительной реакции, которая сопровождается активацией клеток неспецифической резистентности и продукции ими агрессивных факторов, которые в дальнейшем способствуют формированию атрофии. Несмотря на высокую продукцию IL-8 этого оказывается недостаточно для полного уничтожения патогена, а лишь способствует истощению клеток-продуцентов. Высокий уровень продукции IL-8 отображает активность воспалительного процесса, а также свидетельствует о происходящих альтеративно-деструктивных процессах в СОЖ под воздействием активированных нейтрофилов и макрофагов [69,135].

Таким образом, у больных ХГ и ХАГ происходило повышение провоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о Th1-опосредованном иммунном ответе. В группах больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* отмечалось увеличение провоспалительных (ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), что может указывать на активацию и дисбаланс системы цитокиновой регуляции. Увеличение продукции цитокинов Th1 и Th2- хелперов, свидетельствует об активации иммунитета по Th1 и Th2 – типам при хроническом гастрите, хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*. При инфицировании *H. pylori* происходит стимуляция секреции целого ряда цитокинов, которые в свою очередь способствуют привлечению иммунокомпетентных клеток, развитию воспалительных изменений, происходит увеличение инфекционной нагрузки, что еще больше усложняет процесс восстановления организма.

Таблица 7

Содержание цитокинов у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{mn})

Показатели	Контрольная группа N=63 (1)		Больные ХГ без <i>H. pylori</i> N=58 (2)		Больные ХГ с <i>H. pylori</i> , N=61 (3)		Больные ХАГ без <i>H. pylori</i> , N=28 (4)		Больные ХАГ с <i>H. pylori</i> , N=26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
TNF- α (пг/мл)	0,54	0,38-0,87	0,58	0,38-0,87	0,67	0,44-0,93	0,78	0,56-1,3	0,78	0,56-1,3
ИЛ-2 (пг/мл)	1,1	0,5-3,05	3,2	3,5-5,05	5,7	3,6-10,3	4,7	3,4-6,5	4,9	3,8-9,5
			p ₁₋₂ =0,01		p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
ИЛ-8 (пг/мл)	2,1	0,5-4,0	4,2	3,5-7,4	40,5	7,5-97,2	35,5	5,9-73,1	38,1	5,5-87,3
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
Интерферон- γ (пг/мл)	0,6	0,22-4,0	1,9	0,6-4,0	2,9	2,2-4,0	3,1	2,5-4,3	3,2	2,3-4,8
					p ₁₋₃ < 0,001		p ₁₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001	
ИЛ-4(пг/мл)	7,0	5,6-7,8	6,7	4,6-8,8	86,8	76,8-103,5	7,4	5,2-9,3	91,4	73,2-112,3
					p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001		p ₃₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₄₋₅ <0,001	

Примечание: см. Таблица 2

3.5 Показатели системы ПОЛ-АОЗ у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Согласно литературным данным, первичные, вторичные и конечные продукты ПОЛ оказывают выраженное, повреждающее действие на липопротеиды, белки и ферменты клеток, способствуя накоплению высокотоксичных продуктов. Липопероксиды являются весьма нестойкими соединениями, подвергаются дальнейшей окислительной дегенерации, при этом увеличиваются конечные продукты окисления, наиболее важным из которых является малоновый диальдегид [63, 73].

При изучении процесса ПОЛ-АОЗ были исследованы концентрации первичных (диеновые конъюгаты) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов липопероксидации, образующихся на различных этапах свободнорадикальной цепной реакции. Об активности АОЗ судили по содержанию основных ее компонентов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин).

В исследовании было обнаружено увеличение медианы ДК у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* в 2 раза относительно группы больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3}=0,04$; $p_{2-3}=0,047$; $p_{1-4}=0,03$; $p_{2-4}=0,03$; $p_{1-5}=0,03$; $p_{2-5}=0,03$). Известно, что при свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты происходит отрыв водорода в β -положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием ДК [143]. Диеновые конъюгаты, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [131].

Медиана малонового диальдегида в плазме у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* возрастала в 1,2 раза по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$; $p_{1-4}=0,001$; $p_{2-4}=0,01$; $p_{1-5}=0,001$; $p_{2-5}=0,01$).

$\leq 0,01$) (таблица 8). Малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов и служит маркером процессов радикального окисления, запускаемых в клетках активными формами кислорода. МДА – высокореакционное соединение способное образовывать аддукты с белками, углеводами и нуклеиновыми кислотами, приводя к потере их биологических активности. В плазме крови субстратом для процесса перекисного окисления служат липидные компоненты, входящие в состав липопротеиновых частиц – ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Окисленные липопротеины плазмы крови вовлекаются в повреждение эндотелия кровеносных сосудов и способствуют развитию атеросклероза [166]. Повышенное содержание МДА в плазме свидетельствует об избыточной продукции АФК и не исключает значительного повреждения эндотелия кровеносных сосудов больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*.

Далее была произведена оценка состояния системы АОЗ в группах больных. Было выявлено, что медиана значений супероксиддисмутазы в плазме уменьшалась в 1,15 раза у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно больных ХГ и контрольной группы ($p_{1-3}=0,006$; $p_{2-3}=0,004$; $p_{1-4}=0,004$; $p_{2-4}=0,003$; $p_{1-5}=0,001$; $p_{2-5}=0,005$). Известно, что СОД прерывает цепь свободно-радикальных процессов в начале своего зарождения на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала [155]. В плазме крови работает экстрацеллюлярная изоформа СОД. Повышение ее активности может свидетельствовать об увеличении концентрации АФК в межклеточной жидкости, или избыточной продукции этого фермента клетками глии и фибробластами.

Медиана каталазы в плазме понижалась у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно больных ХГ и контрольной группы (в 1,6 раз для $p_{1-4}=0,03$; в 1,2 раза для $p_{2-4}=0,03$; в 2 раза для $p_{1-5}=0,03$; в 1,5 раза для $p_{2-5}=0,03$). Высокий уровень активности каталазы позволяет предположить, что клетки, выстилающие кровеносные сосуды, подвергаются серьезному окислительному стрессу. Так как каталаза не имеет внеклеточной изоформы, в плазму крови она попадает

вместе с клеточным содержимым в результате распада клеток и тканей [150]. Повышенная активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы при увеличенном содержании малонового диальдегида в плазме крови больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* может свидетельствовать о напряжении в системе антиоксидантной защиты.

Медиана глутатион-S-трансферазы в плазме у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* снижалась по сравнению с группой больных ХГ и контрольной группой (в 1,4 раза для $p_{1-3}=0,01$ и $p_{2-3}=0,01$; в 1,6 раза $p_{1-4}<0,001$ и $p_{2-4}<0,001$; в 1,8 раза для $p_{1-5}<0,001$ и $p_{2-5}<0,001$). Концентрация глутатионпероксидазы в плазме уменьшалась в группах больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно контрольной группы (в 1,1 раза для $p_{1-3}=0,041$; в 1,2 раза для $p_{1-4}=0,034$; в 1,2 раза для $p_{1-5}=0,029$). Вероятно, снижение активности ферментов глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы может указывать на напряжение в системе антиоксидантной защиты.

Кроме антиоксидантных ферментов в плазме крови присутствует ряд белков, обладающих антиоксидантными свойствами [83]. Одним из важнейших антиоксидантных белков плазмы крови является церулоплазмин, медьсодержащий гликопротеин, проявляющий ферроксидазную и супероксидустраняющую активности [257]. Церулоплазмин ингибирует супероксидное и ферритин-зависимое перекисное окисление липидов в липопротеиновых частицах плазмы крови [258]. Статистически значимых изменений в содержании церулоплазмينا в обследуемых группах относительно контрольной группы выявлено не было.

С целью более детальной и информативной оценки интенсивности липоперекисных реакций в группах больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией нами был использован коэффициент окислительного стресса. Данный коэффициент, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиокислительной защиты, часто используется

для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при различных патологических состояниях [17, 36, 62, 90]. В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной 1 [74]. Значение КОС >1, рассматривают как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина коэффициента окислительного стресса, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система АОЗ. При оценке степени выраженности прооксидантных процессов у больных ХГ и ХАГ, а также ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией, получены следующие результаты: КОС при ХГ с *H. pylori* = 8,75, КОС при ХАГ = 15,5 и КОС при ХАГ с *H. pylori* = 22,4 (Рисунок 3). Таким образом, данные КОС подтвердили изменение интенсивности процессов липопероксидации в зависимости от наличия или отсутствия инфекции. Причем у больных ХАГ, ХГ и ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией выявляется усиление перекисного окисления липидов с развитием антиоксидантной недостаточности.

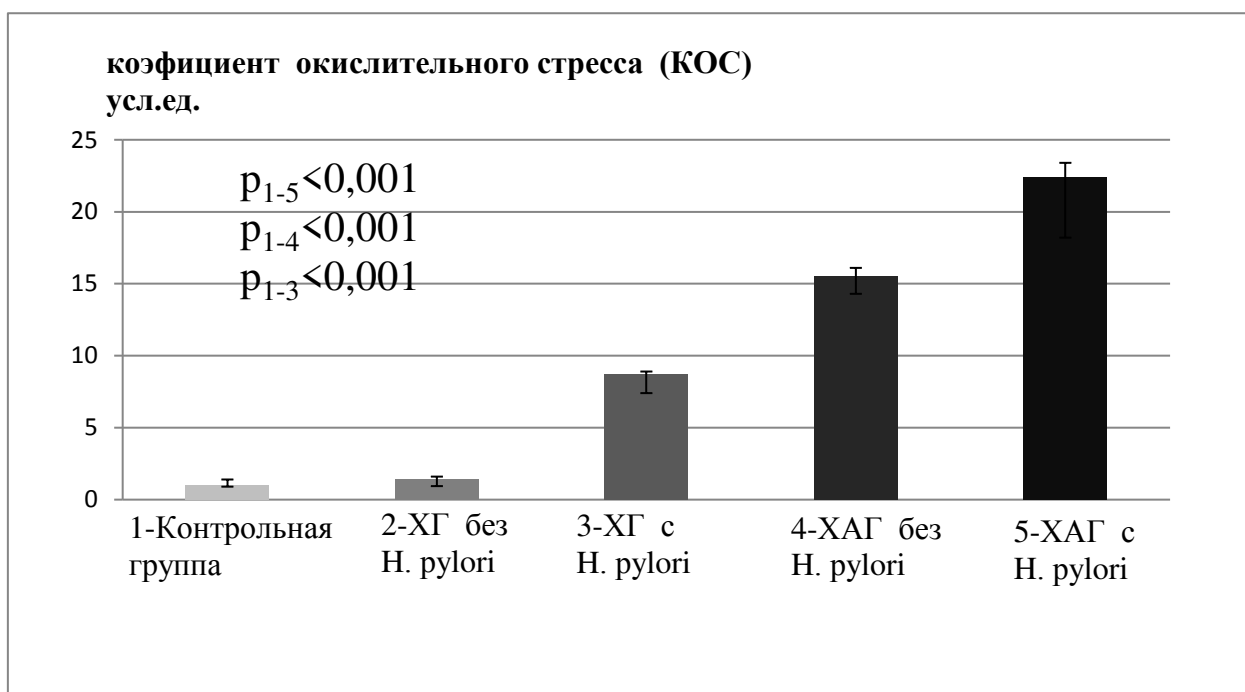


Рисунок 3 – Уровень коэффициента окислительного стресса у мужчин среднего возраста контрольной группы и больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы

Таблица 8

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в плазме у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы (Me, C₂₅-C₇₅, p_{mn})

Показатели	Контрольная группа N=63 (1)		Больные ХГ без <i>H. pylori</i> N=58 (2)		ХГ с <i>H. pylori</i> N= 61 (3)		ХАГ без <i>H. pylori</i> N= 28 (4)		ХАГ с <i>H. pylori</i> N= 26 (5)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
ДК мкмоль/л	1,15	0,88-1,38	1,21	1,88-2,3	2,4	1,24-2,1	2,6	1,5-2,41	2,7	1,5-2,41
					p ₁₋₃ =0,04; p ₂₋₃ =0,047		p ₁₋₄ =0,03; p ₂₋₄ =0,03		p ₁₋₅ =0,03; p ₂₋₅ =0,03	
MDA, мкмоль/ 1 г белка	1,6	0,96-2,24	1,7	0,92-2,24	2,1	1,42-2,8	2,24	1,48-3,08	2,32	1,9-3,5
					p ₁₋₃ =0,02; p ₂₋₃ =0,02		p ₁₋₄ =0,001; p ₂₋₄ =0,01		p ₁₋₅ =0,001; p ₂₋₅ =0,01	
SOD, ед/мин/ 1 г белка	204,41	151,05-250,3	209,4	133,5-232,2	187,6	141,6-223,3	179,5	161-219,8	177,5	164-220,4
					p ₁₋₃ =0,006; p ₂₋₃ =0,004		p ₁₋₄ =0,004; p ₂₋₄ =0,003		p ₁₋₅ =0,001; p ₂₋₅ =0,005	
САТ, мкмоль/с/ 1 г белка	0,27	0,16-0,39	0,2	0,11-0,3	0,18	0,12-0,29	0,16	0,1-0,31	0,13	0,1-0,23
							p ₁₋₄ =0,03; p ₂₋₄ =0,03		p ₁₋₅ =0,03; p ₂₋₅ =0,03	
GST, ммоль/мин / 1 г белка	41,3	37,7-42,64	40,1	27,7-42,4	28,2	24,9-51,7	24,6	13,5-45,5	22,6	12,5-50,1
					p ₁₋₃ =0,01; p ₂₋₃ =0,01		p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001		p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₅ <0,001	
GPO мкмоль// 1 г белка	107,9	81,19-162,38	105,5	81,19-162,3	95,02	68,9-102,1	87,5	70,1-104,05	84,5	62,1-100,5
					p ₁₋₃ =0,041		p ₁₋₄ =0,034		p ₁₋₅ =0,029	
СР мг/л	192,5	157,5-227,5	193,5	157,5-217,3	167,2	132,0-186,3	159,6	123,7-189,8	157,6	113,7-190,8

Примечание: см. Таблица 2

Клинический пример 1. Больной П, 54 года, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоит выраженная диспепсия, ноющие боли в эпигастральной области.

ДК - 1,21 мкмоль/л (в пределах нормы)

MDA- выше 1,7 мкмоль/ 1 г белка (в пределах нормы)

SOD - 209,4 ед/мин/ 1 г белка (в пределах нормы)

CAT - 0,2 мкмоль/с/ 1 г белка (в пределах нормы)

GST - 40,1 ммоль/мин / 1 г белка (в пределах нормы)

GPO - 107,5 мкмоль// 1 г белка (в пределах нормы)

CP - 193,5 мг/л (в пределах нормы)

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов вычислялся коэффициент окислительного стресса (КОС). У больных с хроническим гастритом КОС составил 1,4.

Клинический пример 2. Больной А., 47 лет, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение. Больной поступил на обследование и лечение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоят тошнота и боль в эпигастральной области.

ДК - 2,4 мкмоль/л (выше нормы)

MDA - 2,1 мкмоль/ 1 г белка (выше нормы)

SOD - 187,6 ед/мин/ 1 г белка (ниже нормы)

CAT - 0,18 мкмоль/с/ 1 г белка (ниже нормы)

GST - 28,2 ммоль/мин / 1 г белка (ниже нормы)

GPO - 95,02 мкмоль// 1 г белка (ниже нормы)

CP - 167,2 мг/л (ниже нормы)

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов вычислялся коэффициент окислительного стресса (КОС). У больных хроническим гастритом с *H. pylori* КОС составил 8,75. У больного выявляется усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение ферментативного звена АОЗ. Больному рекомендовано назначение антиоксидантов.

Клинический пример 3. Больной Е., 51 год, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение. Больной поступил на обследование и лечение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоят тянущие, ноющие боли в правом подреберье, боли в эпигастрии опоясывающего характера.

ДК - 2,6 мкмоль/л (выше нормы)

MDA - 2,24 мкмоль/ 1 г белка (выше нормы)

SOD - 179,5 ед/мин/ 1 г белка (ниже нормы)

CAT - 0,16 мкмоль/с/ 1 г белка (ниже нормы)

GST - 24,6 ммоль/мин / 1 г белка (ниже нормы)

GPO - 87,5 мкмоль// 1 г белка (ниже нормы)

CP - 159,6 мг/л (ниже нормы)

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов вычислялся коэффициент окислительного стресса (КОС). У больных хроническим гастритом с *H. pylori* КОС составил 15,5. У больного выявляется усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение ферментативного звена АОЗ. Больному рекомендовано назначение антиоксидантов.

Клинический пример 4. Больной М., 56 лет, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение.

Больной поступил на обследование и лечение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоят боли в эпигастрии опоясывающего характера и диспепсия.

ДК - 2,7 мкмоль/л (выше нормы)

MDA - 2,32 мкмоль/ 1 г белка (выше нормы)

SOD - 177,5 ед/мин/ 1 г белка (ниже нормы)

CAT - 0,13 мкмоль/с/ 1 г белка (ниже нормы)

GST - 22,6 ммоль/мин / 1 г белка (ниже нормы)

GPO - 84,5 мкмоль// 1 г белка (ниже нормы)

СР - 157,6 мг/л (ниже нормы)

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов вычислялся коэффициент окислительного стресса (КОС). У больных хроническим гастритом с *H. pylori* КОС составил 22,4. У больного выявляется усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение ферментативного звена АОЗ. Больному рекомендовано назначение антиоксидантов.

3.6 Сравнительный анализ изменения функциональных связей показателей иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в контрольной группе мужчин среднего возраста, больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* был проведен корреляционный анализ.

Проведенное исследование показало наличие в контрольной группе мужчин среднего возраста 16 положительных статистически значимых корреляционных связей (рис. 4), в группе больных ХГ – 5 положительных (рис.5), в группе больных ХГ с *H. pylori* - 4 положительных (рис. 6), в группе больных ХАГ - 8 положительных (рис. 7), в группе больных ХАГ с *H. pylori* - 11 положительных зависимостей (рис. 8).

В контрольной группе было установлено 16 зависимостей: положительные корреляционные связи между $CD3^+$ и $CD4^+$ ($r=0,92$; $p=0,03$), $CD3^+$ и $CD8^+$ ($r=0,79$; $p=0,013$), $CD3^+$ и $CD16^+$ ($r=0,81$; $p=0,04$), $CD3^+$ и MDA ($r=0,77$; $p=0,03$), $CD3^+$ и ДК ($r=0,8$; $p=0,003$), ДК и MDA ($r=0,84$; $p=0,001$), кроме того были обнаружены корреляционные связи между $CD4^+$ и $CD8^+$ ($r=0,78$; $p=0,002$), $CD4^+$ и $CD16^+$ ($r=0,78$; $p<0,001$), а также корреляционные взаимодействия между $CD16^+$ и $CD8^+$ ($r=0,73$; $p=0,021$). Данные связи являются закономерными, логичными и свидетельствуют об иммунных взаимоотношениях между Т-клеточным звеном иммунитета и НК-клетками. Были обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между $INF-\gamma$ и $TNF-\alpha$ ($r=0,84$; $p=0,015$), $INF-\gamma$ и IL-8 ($r=0,71$; $p=0,05$), $INF-\gamma$ и $CD19^+$ ($r=0,8$; $p=0,02$), положительные корреляции между $TNF-\alpha$ и IL-8 ($r=0,84$; $p=0,034$), $TNF-\alpha$ и $CD19^+$ ($r=0,74$; $p=0,012$), а также взаимосвязи между IL-8 и $CD19^+$ ($r=0,8$; $p=0,001$) и $CD19^+$ и IgE ($r=0,78$; $p=0,01$). Данные связи указывают на особенности цитокиновой регуляции различных звеньев иммунитета (рис. 4).

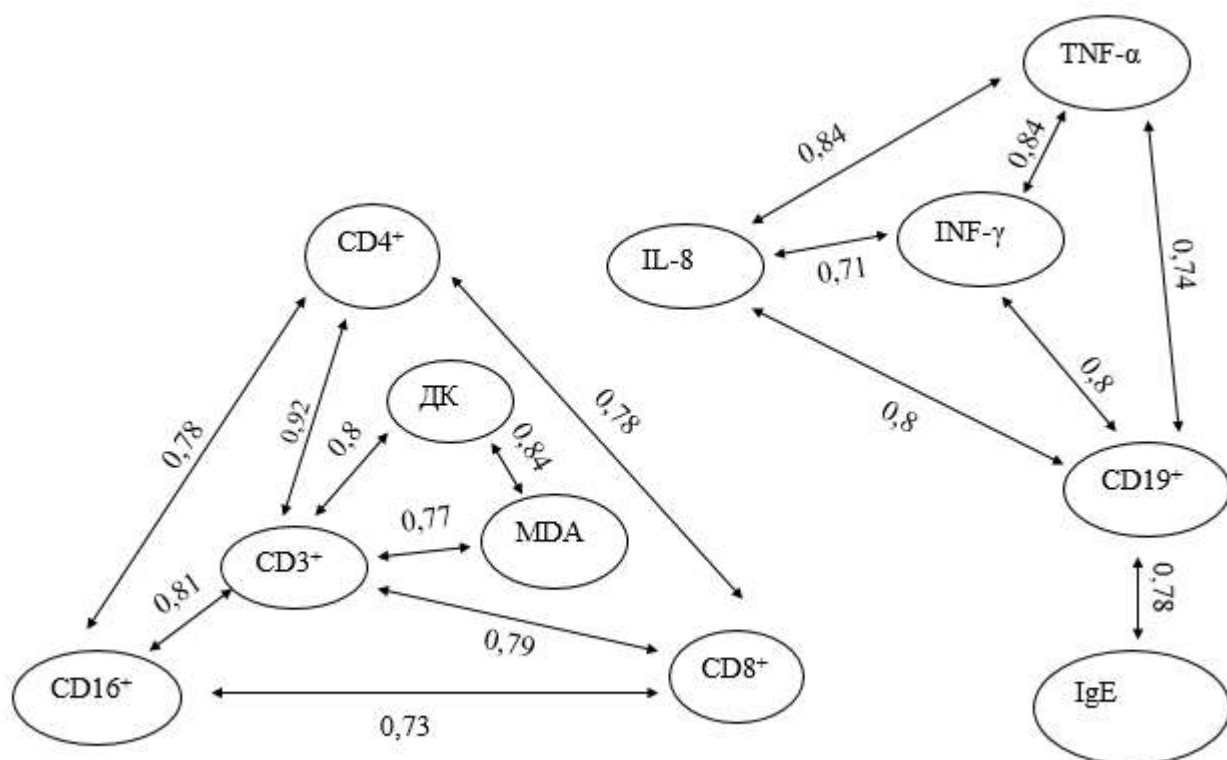


Рисунок 4 - Корреляционные связи в контрольной группе мужчин среднего возраста

В группе больных ХГ происходит снижение количества корреляционных взаимосвязей: положительная связь между $CD4^+$ и ИЛ-2 ($r=0,7$; $p=0,01$), $CD4^+$ и $INF-\gamma$ ($r=0,72$; $p=0,011$), ИЛ-2 и $CD16^+$ ($r=0,73$; $p=0,03$), $INF-\gamma$ и $CD16^+$ ($r=0,78$; $p=0,02$) и IgA и IgG ($r=0,7$; $p=0,041$) (рис. 5). Данные закономерности указывают, что в условиях патологии важнейшими являются взаимосвязи между Т-хелперами, цитокинами ИЛ-2 и $INF-\gamma$, которые в свою очередь взаимосвязаны с $CD16^+$ -клетками, а также иммуноглобулинами IgA и IgG.

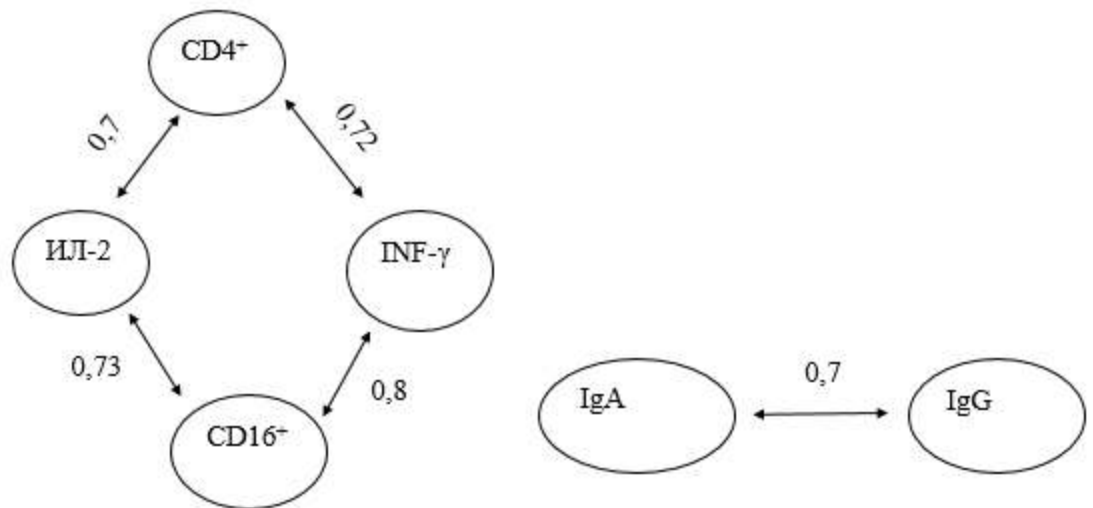


Рисунок 5 - Корреляционные связи в группе мужчин среднего возраста, больных хроническим гастритом

В группе больных ХГ с *H. pylori* происходит снижение количества корреляционных взаимосвязей: положительная связь между CD4⁺ и CD8⁺ ($r=0,7$; $p=0,01$), IgA и IgM ($r=0,84$; $p=0,011$), IgA и IgG ($r=0,81$; $p=0,041$) и IgM и IgG ($r=0,84$; $p<0,001$) (рис. 6). Данные закономерности указывают, что в условиях патологии важными являются взаимосвязи между Т-хелперами, и различными иммуноглобулинами, направленными на элиминацию инфекционного агента и воспаления.

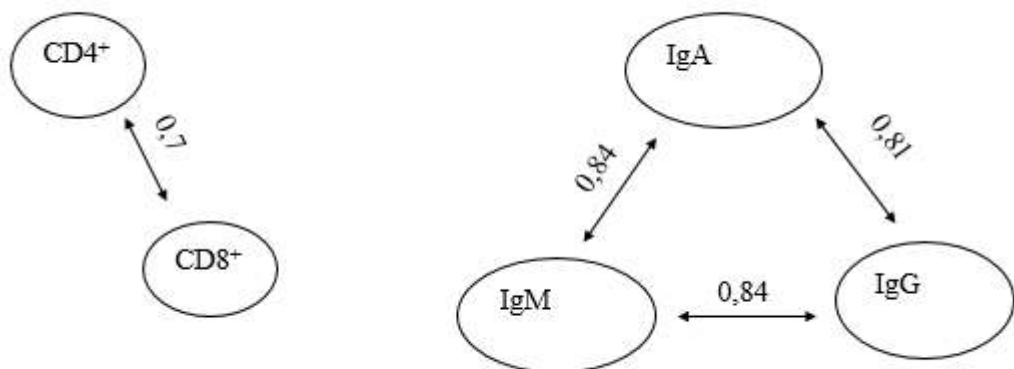


Рисунок 6 - Корреляционные связи в группе мужчин среднего возраста, больных хроническим гастритом с *H. pylori*.

В группе больных ХАГ происходит увеличение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между CD3⁺ и CD4⁺ ($r=0,72$; $p=0,004$), CD3⁺ и MDA ($r=0,91$; $p=0,003$), CD3⁺ и ДК ($r=0,87$; $p=0,005$), ДК и MDA ($r=0,84$; $p=0,001$), CD4⁺ и CD19⁺ ($r=0,74$; $p=0,002$), CD19⁺ и IgA ($r=0,8$; $p=0,01$), IgA и IgM ($r=0,7$; $p=0,03$), IgM и IgG ($r=0,7$; $p=0,002$) (рис. 7). Данные закономерности указывают, что в условиях патологии важными являются взаимосвязи между Т-лимфоцитами, Т-хелперами, В-лимфоцитами и иммуноглобулинами.

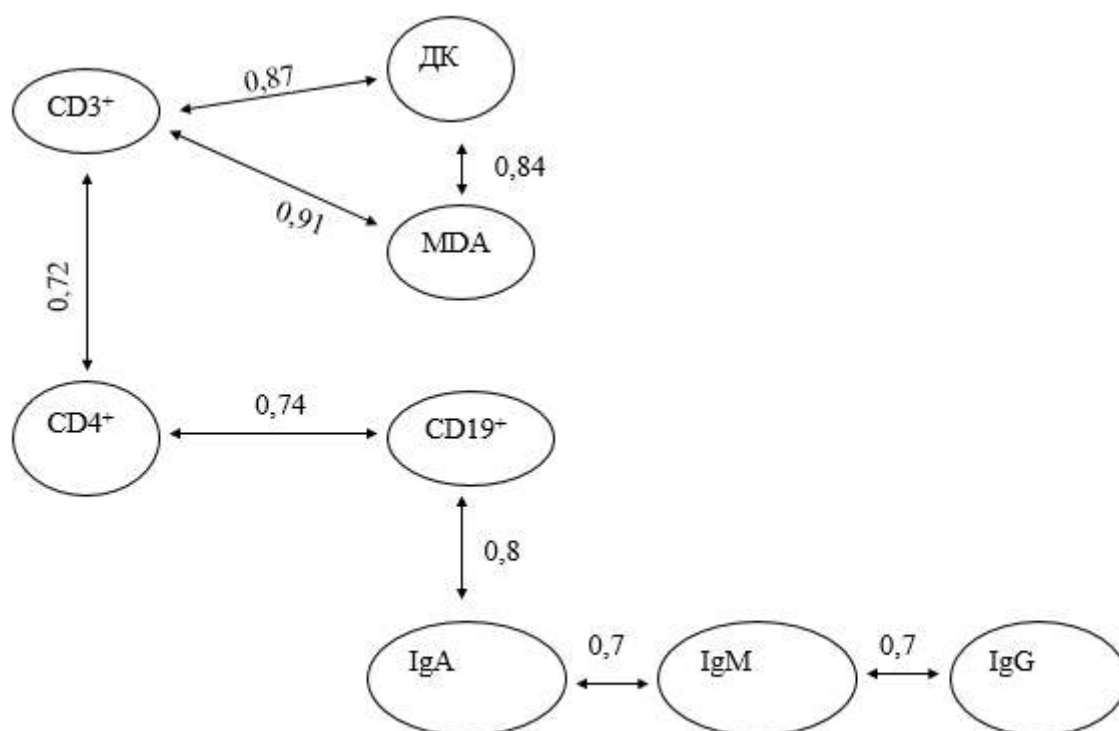


Рисунок 7 - Корреляционные связи в группе мужчин среднего возраста, больных хроническим атрофическим гастритом.

В группе больных ХАГ с *H. pylori* происходит увеличение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между $CD3^+$ и $CD8^+$ ($r=0,8$; $p=0,03$), $CD3^+$ и $CD16^+$ ($r=0,83$; $p=0,014$), $CD3^+$ и MDA ($r=0,75$; $p=0,05$), $CD3^+$ и ДК ($r=0,81$; $p=0,03$), ДК и MDA ($r=0,87$; $p=0,01$), кроме того были обнаружены корреляционные закономерности между $CD4^+$ и ДК ($r=0,74$; $p=0,004$), $CD4^+$ и $CD8^+$ ($r=0,75$; $p=0,02$), $CD4^+$ и $CD16^+$ ($r=0,75$; $p<0,001$), а также корреляционные взаимодействия между $CD16^+$ и $CD8^+$ ($r=0,71$; $p=0,01$). IgA и IgM ($r=0,73$; $p=0,02$), IgM и IgG ($r=0,74$; $p=0,023$) (рис. 8). Выявленные взаимодействия закономерны, так как направлены в условиях персистенции *H. pylori* –инфекции на элиминацию чужеродного агента и предотвращение деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка в условиях атрофии.

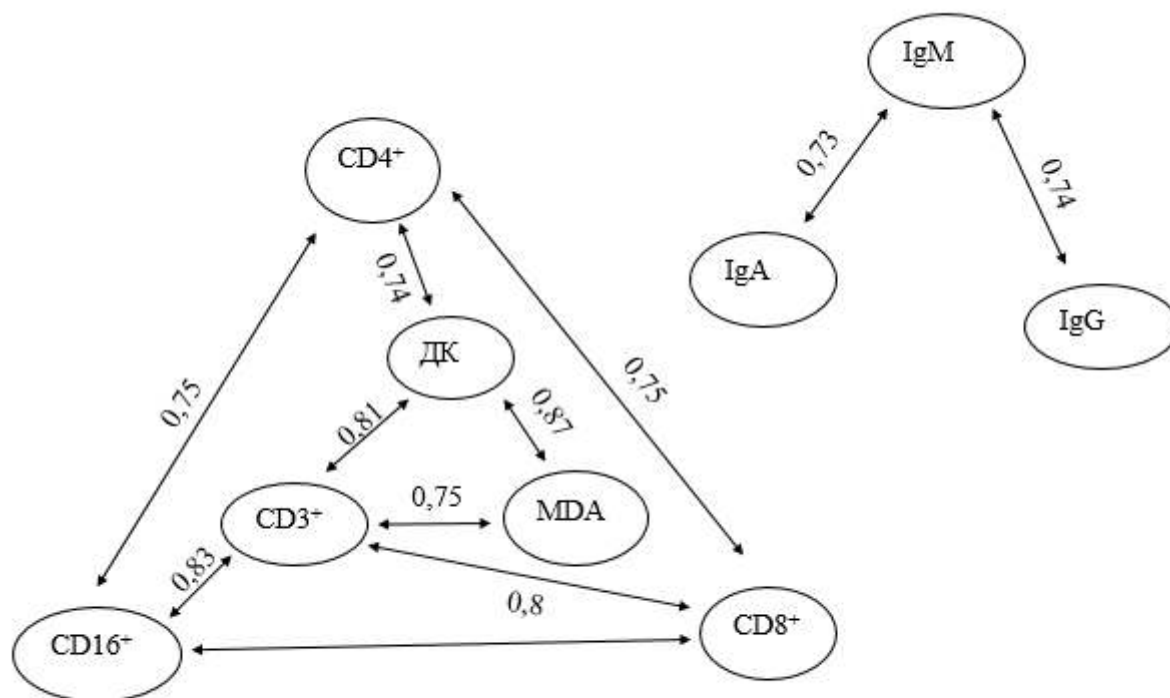


Рисунок 8 - Корреляционные связи в группе мужчин среднего возраста, больных хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*.

3.7 Выявление наиболее информативных иммунологических и ПОЛ-АОЗ показателей у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Из всех исследуемых иммунологических и ПОЛ-АОЗ показателей были отобраны самые информативные для разграничения трех групп. Оценка информативности признаков проводилась по F-критерию Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Число заданных шагов соответствовало числу исследуемых иммунологических параметров. Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в табл. 9. Наиболее значимым параметром дискриминантной модели «Хронический гастрит – Хронический гастрит с *H. pylori*» является уровни НК-клеток. Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в табл. 9. В итоге 92,8 % примеров классификатором были распознаны правильно.

Таблица 9

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели «Хронический гастрит – Хронический гастрит с *H. pylori*»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
НК-клетки (10^9 /л)	0,463	0,796	0,0005

Наиболее значимым параметром дискриминантной модели «Хронический гастрит – Хронический атрофический гастрит с *H. pylori*» является уровни IgG, ИЛ-2, НК-клеток, интерферон- γ , содержание CD19⁺-клеток, и MDA (по убыванию). Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в табл. 10. В итоге 94,8 % примеров классификатором были распознаны правильно.

Значения и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели «Хронический гастрит – Хронический атрофический гастрит с *H. pylori*»

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	p
IgG	0,021	0,557	0,0001
ИЛ-2	0,2	0,614	0,001
НК-клетки	0,016	0,721	0,001
интерферон- γ	0,012	0,894	0,02
CD19+%	0,01	0,914	0,03
MDA	0,374	0,723	0,05

Таким образом, с помощью дискриминантного анализа были выявлены наиболее значимые показатели клеточного, гуморального, неспецифического, цитокинового звеньев иммунитета и ПОЛ-АОЗ: у больных ХГ с *H. pylori* – НК-клетки; у больных ХАГ с *H. pylori* – ИЛ-2, интерферон- γ , НК-клетки, IgG, CD19+, MDA. Для них были построены уравнения дискриминантной функции:

$$F1 = -2,4 + 0,01 \times x1 + 0,71 \times x2 + x3 \times 10^{-9} + 0,63 \times x4 + 0,2 \times x6 ,$$

$$F2 = -6,2 + 0,01 \times x1 + 0,52 \times x2 + x3 \times 10^{-9} + 0,3 \times x4 + 0,7 \times x6 ,$$

$$F3 = -12,31 + 0,01 \times x1 + 0,3 \times x2 + x3 \times 10^{-9} + 0,33 \times x4 + 0,24 \times x6 ,$$

где

F1 – линейная классификационная функция для причисления мужчин страдающих хроническим гастритом;

F2 – линейная классификационная функция для причисления мужчин страдающих хроническим гастритом с *H. pylori*;

F3 – линейная классификационная функция для причисления мужчин страдающих хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*;

$x1$ – ИЛ-2,

x2 – INF- γ ,

x3 –NK-клетки,

x4 – IgG,

x6 – CD19⁺,

x7 – MDA,

Для работы с классификационными функциями были стандартизированы значения, по формуле: $Z = (X - m) / S$, где Z – стандартизированное значение переменной X , m – среднее значение переменной, S – стандартное отклонение.

Стандартизация необходима для приведения показателей к единообразию. Относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствует относительной величине различия первичных показателей.

Был предложен новый способ диагностики хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Для этого методом непрямой иммунофлюоресценции в крови определяют абсолютное количество естественных киллеров (NK-клеток), а в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяют уровни цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона- γ (INF- γ). При абсолютном количестве NK-клеток ниже $0,17 \times 10^9/\text{л}$, уровне ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл, INF- γ ниже 2,25 пг/мл диагностируют хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Развитие хронического гастрита – сложный патогенетический процесс, характеризующийся последовательными изменениями в слизистой оболочке желудка. Согласно каскаду Корреа, рак желудка развивается через гастрит-атрофию-метаплазию-рак, следовательно, пациенты с хроническим атрофическим гастритом подвергаются повышенному риску развития рака желудка. Это положение было подтверждено 4-м Маастрихтским консенсусом в 2010г. и европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке. NK-клетки,

естественные киллеры, - гетерогенная популяция лимфоцитов системы врожденного иммунитета. Они осуществляют противоопухолевый и противовирусный контроль организма. Кроме естественной цитолитической активности, натуральные киллеры оказывают регулирующее влияние на иммунные реакции посредством секреции цитокинов, хемокинов и ростовых факторов.

Цитокины, как регуляторы межклеточных взаимодействий в иммунной системе, также способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа, являясь связующим звеном между иммунной и другими системами организма. ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и усиление цитотоксической функции НК- клеток. НК-клетки служат одним из основных источников INF- γ . Таким образом, использование в качестве достоверных маркеров диагностики атрофических изменений в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите абсолютное количество НК-клеток и содержание цитокинов в крови является целесообразным. Было доказано, что наиболее значимыми для диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка, у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* является понижение количества НК-клеток ниже $0,17 \times 10^9/\text{л}$, уровни ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл, INF- γ ниже 2,25 пг/мл. При данных уровнях исследуемых цитокинов и абсолютном количестве НК-клеток наличие атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом следует признавать высоким.

Пороговые значения цитокинов ИЛ-2, INF- γ и количества НК-клеток получены опытным путем на основании сопоставления уровней исследуемых цитокинов и количества естественных киллеров с данными по наличию атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, полученных при последующем наблюдении за клиническим состоянием больных.

ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл ОШ=2,73 (95% ДИ=2,07-6,51, $p_{1,2}=0,02$)

INF- γ ниже 2,25 пг/мл ОШ=4,23 (95% ДИ=2,63-9,61, $p_{1,2}=0,0008$)

НК-клетки менее $0,17 \times 10^9/\text{л}$ ОШ=7,21 (95%ДИ=2,45-16,28, $p_{1,2}=0,0007$)

Проведенные исследования показали, что при развитии атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом уровни цитокинов варьировали в пределах: ИЛ-2 – от 2,8 до 9,5 пг/мл, INF- γ – от 2,03 до 4,8 пг/мл, количество НК-клеток – от $0,1 \times 10^9$ до $1,0 \times 10^9/\text{л}$. При этом в 100% случаев атрофические изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом независимо от стадии заболевания развивались при заявленных уровнях исследуемых цитокинов (ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл, INF- γ ниже 2,25 пг/мл) и количестве НК-клеток (менее $0,17 \times 10^9/\text{л}$).

НК-клетки – CD16⁺CD56⁺-лимфоциты, участвуют в выработке как противовоспалительных, так и иммуносупрессирующих цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-10, секретируют гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы, ИЛ-3 и служат одним из основных источников интерферона- γ в организме. Биологическая роль НК-клеток в противоопухолевой активности, контроле инфекционного процесса, регуляции пролиферативной активности и дифференцировки гемопоэтических клеток, участие в реакции отторжения трансплантата.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) является плеiotропным цитокином, стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, способен индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов.

Интерферон- γ (INF- γ) обладает противоопухолевой активностью, активизирует макрофаги, стимулирует иммунную цитотоксичность, усиливает макрофагальный киллинг, обладает антивирусной активностью.

Заявленный способ апробирован на 110 больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, (у 85 больных – хронический поверхностный гастрит, у 25 – хронический атрофический гастрит), проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении НИИ

медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. У 24 больных были диагностированы атрофические изменения слизистой оболочки желудка, которые в дальнейшем подтвердились инструментальными исследованиями. У одного больного хроническим гастритом диагностика не совпала. Таким образом, отмечено совпадение заявленного способа диагностики с доказанными инструментальными исследованиями в 98,0%.

Способ осуществляется следующим образом.

У больного с диагнозом хронический гастрит, независимо от стадии заболевания, при поступлении в гастроэнтерологическое отделение забирают венозную кровь из локтевой вены свободным током в пробирку. Из образца выделяют лимфоциты и сыворотку. Методом непрямой иммунофлюоресценции иммунофенотипируют CD16⁺CD56⁺-лимфоциты (NK-клетки) и определяют их количество в 1 литре. Метод определения цитокинов основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к цитокинам ИЛ-2 и INF- γ с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест». При сочетании содержания цитокинов: ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл, INF- γ ниже 2,25 пг/мл и количества NK-клеток ниже 0,17x10⁹/л, диагностируют наличие атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, независимо от стадии заболевания.

Клинический пример 1. Больной С., 45 лет, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение. Больной поступил на обследование и лечение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоят явления диспепсии и боль в эпигастральной области.

Проведено обследование по заявленному способу. Определены уровни цитокинов в сыворотке крови и количество NK-клеток:

ИЛ-2	2,8 пг/мл (ниже 3,35 пг/мл)
------	-----------------------------

INF- γ	2,1пг/мл (ниже 2,25пг/мл)
НК-клетки	0,1x10 ⁹ /л (менее 0,17x10 ⁹ /л)

Согласно изобретению, у больного диагностируют хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. Установленный диагноз подтвержден данными ЭФГДС и биопсии. Больному назначена патогенетическая терапия.

Клинический пример 2. Больной Р, 59 лет, поступил на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН с диагнозом: хронический гастрит, обострение. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, беспокоит выраженная диспепсия.

Проведено обследование по заявленному способу. Определены уровни цитокинов в сыворотке крови и количество НК-клеток:

ИЛ-2	5,8пг/мл (выше 3,35пг/мл)
INF- γ	3,1пг/мл (выше 2,25пг/мл)
НК-клетки	0,2x10 ⁹ /л (менее 0,17x10 ⁹ /л)

Согласно изобретению, у больного не диагностируют хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. По данным ЭФГДС с биопсией: у больного хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Больной назначена патогенетическая терапия.

Технический результат от реализации предлагаемого способа:

- повышение точности диагностики развития атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori* за счет анализа регуляторного звена иммунной системы;
- возможность ранней диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*;

- расширение арсенала средств для диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Разработан способ диагностики хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*: при абсолютном количестве НК-клеток ниже $0,17 \times 10^9/\text{л}$, уровне ИЛ-2 ниже 3,35 пг/мл, INF- γ ниже 2,25 пг/мл диагностируют хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, специфичность данного метода составила 100%, а чувствительность 98% (заявка на изобретение № 017113252/15 РФ от 17.04.2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения механизмов метаболических расстройств и иммунных нарушений при ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией у мужчин среднего возраста обусловлена недостаточностью сравнительных исследований о течении хронического гастрита и хронического атрофического гастрита, о состоянии иммунной регуляции и системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при наличии и отсутствии инфицирования *H. pylori*. Отсутствуют исследования, в которых комплексно изучались особенности врожденного иммунитета с особенностями функционирования прооксидантной и антиоксидантной систем при ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией. Изучение иммунологических и метаболических аспектов патогенеза ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией у мужчин среднего возраста позволит осуществлять не только прогноз течения заболеваний, но и разработать новый способ диагностики ХГ, ассоциированного с *H. pylori*.

В связи с этим, целью работы явилось выявить закономерности изменений показателей иммунной системы, процессов липопероксидации, и их взаимосвязей у мужчин, больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* - инфекцией для патогенетического обоснования принципов профилактики и коррекции.

На первом этапе нами было изучено клеточное звено иммунитета у больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*. В результате проведенных исследований нами были получены следующие данные: у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходят однонаправленные изменения в виде снижения абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижения абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов относительно группы больных ХГ и контрольной группы. У больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* отмечено снижение абсолютного количества Т-хелперов по сравнению с

группой больных ХГ с *H. pylori*. У больных ХГ содержание НК – клеток было повышено по сравнению со всеми исследуемыми группами, в то время как у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* содержание НК – клеток снижено. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* выявлялось снижение абсолютного и относительного количества активированных В и Т-лимфоцитов, HLA-DR - клеток относительно больных ХГ и контрольной группы.

Таким образом, мы можем предполагать развитие при данных патологических состояниях неполноценности Т-хелперного звена иммунной защиты при активации супрессорной активности цитотоксических Т-лимфоцитов и возрастании содержания НК-клеток, для которых характерен неиммунный цитолиз.

При изучении гуморального звена иммунитета у больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* была выявлена гипергаммаглобулинемия по классу А. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* - гипергаммаглобулинемия по классу G. Таким образом, изменения в гуморальном звене иммунитета при ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*, имеют однонаправленный характер. При ХГ и ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией наблюдается увеличение антительного механизма иммунного ответа, что в дальнейшем, вероятно, может привести к персистенции инфекции.

Далее мы изучили особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*. У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* выявлено одинаковое количество измененных показателей, отличия носили по большей части качественный характер.

У больных ХГ с *H. pylori* увеличены время выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площадь под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ и индекс активации нейтрофильных гранулоцитов относительно ХГ и контрольной группы. Таким образом, у больных ХГ с *H. pylori* активность НГ

не нарушена, однако учитывая увеличение площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, можно предположить, что, несмотря на то, что ХА НГ не страдает, увеличивается продукция активных форм кислорода НГ.

У больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходит увеличение интенсивности, времени выхода на максимум, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ по сравнению с больными ХГ, ХГ с *H. pylori* и контрольной группой. У больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* происходит повышение индекса активации НГ относительно больных ХГ и контрольной группы и уменьшение этого индекса по сравнению с больными ХГ с *H. pylori*. Таким образом, у больных ХАГ и ХАГ с *H. pylori* хемилюминесцентная активность НГ повышена, а учитывая, что площадь под кривой хемилюминесценции при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции увеличена, следовательно, у данных больных увеличены ХА НГ и продукция активных форм кислорода.

Следовательно, при ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*, НГ требуется больше времени для активации (увеличено время выхода на максимум) при этом хемилюминесцентная их активность не нарушена при ХГ с *H. pylori* и повышена при ХАГ и ХАГ с *H. pylori*.

Таким образом, повышение хемилюминесцентной активности НГ при ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией является компенсаторным и, вероятно, обусловлено угнетением поглотительной способности фагоцитов из-за исходно низкой функциональной активности нейтрофилов, что в дальнейшем будет способствовать развитию хронической инфекции.

Следующий этап был посвящен изучению особенностей цитокиновой регуляции у больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*. В группах больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* происходит повышение провоспалительных (ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), что свидетельствует об активации и дисбалансе системы цитокиновой регуляции. Увеличение продукции цитокинов Th1 и Th2-

хелперов, свидетельствует об активации иммунитета по Th1 и Th2 – типам при хроническом гастрите, хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*. За счет гиперпродукции ИЛ-8, вероятно, происходит поддержка интенсивности клеточного ответа на бактериальную обсемененность у больных с хроническим гастритом.

Ведущим фактором в развитии поверхностного хронического гастрита является дисрегуляция продукции ИЛ-2 и ИЛ-4, которые детерминируют развитие иммунного ответа по Th1/Th2 – пути. При этом уровень обоих цитокинов у больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* оказался повышенным. Несмотря на то, что происходило повышение ИЛ-2 данный вариант защиты является неэффективным, так как цитотоксические лимфоциты способны уничтожать только внутриклеточных патогенов, а бактерия *H. pylori* является внеклеточным. Следовательно, уничтожения возбудителя с помощью лимфоцитов-киллеров не происходит, что обуславливает его персистенцию.

Для эрадикации *H. pylori*, иммунная система организма должна активировать преимущественно гуморальный иммунный ответ, который регулируется ИЛ-4. Данный цитокин стимулирует фибробласты, Т- и В-лимфоциты, гуморальный иммунитет, синтез иммуноглобулинов, прежде всего IgG, IgE. Повышение продукции ИЛ-4 у больных ХГ с *H. pylori* и ХАГ с *H. pylori* свидетельствует о профиците Th2-клеток, обеспечивающих активацию В-лимфоцитов к продукции антител и осуществляющих хелперную функцию в отношении гуморального иммунитета.

У больных ХГ и ХАГ происходит повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8), что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета по Th1 типу.

Таким образом, при изучении особенностей цитокиновой регуляции и содержания некоторых цитокинов (TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-8, интерферон γ и ИЛ-4) нами были получены однонаправленные изменения при всех заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* – инфекцией. У больных ХГ и ХАГ происходит увеличение продукции цитокинов Th1 – типа.

Мы изучили особенности ПОЛ-АОЗ в плазме крови больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori*. При подавлении поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов, сочетающейся с высокой активностью к синтезу супероксидных радикалов, происходит усиление интенсивности воспалительного процесса. Активные формы кислорода приводят к созданию повреждений эпителиальных клеток генеративных зон СОЖ, что способствует нарушению в них процессов апоптоза и накоплению генетических мутаций. Вследствии чего происходит развитие диспластических процессов в слизистой оболочке желудка.

У больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* установлено увеличение содержания первичных (\uparrow ДК) и конечных ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (\uparrow MDA) с одновременным понижением активности ферментативного звена антиоксидантной системы (\downarrow SOD, \downarrow CAT, \downarrow GST, \downarrow GPO). Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов использовался интегративный показатель КОС. Значение КОС при ХГ с *H. pylori* = 8,75, КОС при ХАГ = 15,5 и КОС при ХАГ с *H. pylori* = 22,4. Таким образом, при ХАГ, ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией выявлено усиление процессов перекисного окисления липидов с развитием антиоксидантной недостаточности.

Для анализа внутри - и межсистемных отношений в группе сравнения мужчин среднего возраста, больных ХГ, ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* был проведен корреляционный анализ.

В контрольной группе было установлено 16 зависимостей: положительные корреляционные связи между $CD3^+$ и $CD4^+$, $CD3^+$ и $CD8^+$, $CD3^+$ и $CD16^+$, $CD3^+$ и MDA, $CD3^+$ и ДК, ДК и MDA, кроме того были обнаружены корреляционные связи между $CD4^+$ и $CD8^+$, $CD4^+$ и $CD16^+$, а также корреляционные взаимодействия между $CD16^+$ и $CD8^+$. Данные связи являются закономерными, логичными и свидетельствуют об иммунных взаимоотношениях между Т-клеточным звеном иммунитета и НК-клетками.

В группе больных ХГ происходит снижение количества корреляционных взаимосвязей: положительная связь между CD4⁺ и ИЛ-2, CD4⁺ и INF- γ , ИЛ-2 и CD16⁺, INF- γ и CD16⁺, IgA и IgG.

В группе больных ХГ с *H. pylori* найдено 4 корреляционные взаимосвязи: положительная связь между CD4⁺ и CD8⁺, IgA и IgM, IgA и IgG и IgM и IgG.

В группе больных ХАГ происходит увеличение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между CD3⁺ и CD4⁺, CD3⁺ и MDA, CD3⁺ и ДК, ДК и MDA, CD4⁺ и CD19⁺, CD19⁺ и IgA, IgA и IgM, IgM и IgG. Данные закономерности указывают, что в условиях патологии важными являются взаимосвязи между Т-лимфоцитами, Т-хелперами, В-лимфоцитами и иммуноглобулинами.

В группе больных ХАГ с *H. pylori* происходит увеличение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между CD3⁺ и CD8⁺, CD3⁺ и CD16⁺, CD3⁺ и MDA, CD3⁺ и ДК, ДК и MDA, кроме того были обнаружены корреляционные закономерности между CD4⁺ и ДК, CD4⁺ и CD8⁺, CD4⁺ и CD16⁺, а также корреляционные взаимодействия между CD16⁺ и CD8⁺. IgA и IgM, IgM и IgG. Выявленные взаимодействия закономерны, так как направлены в условиях персистенции *H. pylori* – инфекции на элиминацию чужеродного агента и предотвращение деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка в условиях атрофии.

Для определения наиболее значимых иммунологических показателей, характеризующих хронический гастрит с *H. pylori* и хронический атрофический гастрит с и без *H. pylori* и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в группах больных нами проведен дискриминантный анализ. У больных ХГ с *H. pylori* найден один наиболее значимый показатель – уровень НК – клеток; у пациентов с ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией найдено 6 наиболее значимых показателей: концентрация CD19⁺ - лимфоцитов, IgG, НК – клеток, ИЛ-2, интерферон- γ и MDA.

На основании проведенного анализа была предложена концептуальная схема закономерностей изменений иммунной, цитокиновой регуляции и ПОЛ-АОЗ систем при ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией (рис.9).

Анализ иммунного статуса при ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией позволил выявить ряд особенностей, характеризующих количественное содержание и функциональные изменения компонентов различных звеньев иммунитета, что в целом отражается на реализации иммунного ответа при наличии данного рода заболеваний. Продолжительное угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, подавление фагоцитарной активности нейтрофилов, развитие окислительного стресса будут способствовать персистенции инфекции, хронизации воспалительного процесса, дальнейшему развитию тяжелых атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. На основании полученных результатов были выявлены ведущие патогенетические факторы, способствующие развитию *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, которые могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода в профилактике и лечении данного патологических состояний.




Хронический гастрит	Хронический гастрит с <i>H. pylori</i>	Хронический атрофический гастрит	Хронический атрофический гастрит с <i>H. pylori</i>
ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА			
↑абс. NK -клеток	↓абс. CD3 ⁺ , ↓абс. CD4 ⁺ , ↓отн. CD8 ⁺ , ↓абс. CD25 ⁺ , ↑абс. CD95 ⁺ , ↓абс. HLA-DR	↓абс. CD3 ⁺ , ↓абс. CD4 ⁺ , ↓абс. CD8 ⁺ , ↓абс. NK- клетки, ↓абс. CD25 ⁺ , ↑абс. CD95 ⁺ , ↓HLA-DR	↓абс. CD3 ⁺ , ↓абс. CD4 ⁺ , ↓абс. CD8 ⁺ , ↓абс. NK- клетки, ↓абс. CD25 ⁺ , ↑абс. CD95 ⁺ , ↓HLA-DR
ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА			
↑ IgA	↑IgG, ↑ IgA	↑IgG, ↑ IgA	↑IgG, ↑ IgA
ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ			
↑ИЛ-2	↑ИЛ-2, ↑ИЛ-8, ↑ Интерферон-γ, ↑ИЛ-4	↑ИЛ-2, ↑ИЛ-8, ↑Интерферон-γ	↑ИЛ-2, ↑ИЛ-8, ↑Интерферон-γ, ↑ИЛ-4
ИЗМЕНЕНИЯ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НГ			
нет изменений	↑Тспон., ↑Сспон., ↑Синд., ↑Индекс Активации	↑Испон., ↑Тспон., ↑Сспон., ↑Инд, ↑Тинд, ↑Синд., ↑Индекс Активации	↑Испон., ↑Тспон., ↑Сспон., ↑Инд, ↑Тинд, ↑Синд., ↑Индекс Активации
ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛ-АОЗ			
нет изменений	↑ ДК, ↑MDA, ↓SOD, ↓GST, ↓GPO, ↑КОС в 8 раз	↑ДК, ↑MDA, ↓CAT, ↓SOD, ↓GST, ↓GPO, ↑КОС в 15 раз	↑ ДК ↑MDA, ↓CAT, ↓SOD, ↓GST, ↓GPO, ↑КОС в 22 раза
	НК-клетки		НК-клетки, IgG, Интерферон-γ, ИЛ-2, CD19%, и MDA.
		Атрофические изменения слизистой оболочки желудка	
	Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка		Выраженные атрофические изменения слизистой оболочки желудка

Рисунок 9. Характеристика изменений иммунной, прооксидантной и антиоксидантной систем при хроническом, хроническом атрофическом гастритах, а также при хроническом и хроническом атрофическом гастритах ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с ХГ и ХАГ отмечаются изменения в клеточном звене иммунитета, которые заключаются в повышении уровня НК-клеток - у больных ХГ; снижении концентрации Т-зрелых клеток (на 17%), Т-хелперов (на 32%), цитотоксических лимфоцитов (на 13%), уровня НК-клеток (на 41%), а также нарушении процесса активации лимфоцитов - у больных ХАГ. В группах пациентов с ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией изменения в клеточном звене иммунитета характеризуются: снижением содержания НК-клеток (на 45% и 43%, соответственно), Т-зрелых клеток (на 17% и 19%, соответственно), Т-хелперов (на 34% в обеих группах), цитотоксических лимфоцитов (на 11% и 15%, соответственно) и наличием нарушений процесса активации лимфоцитов.
2. Изменения в гуморальном звене иммунитета у пациентов с ХГ состоят в повышении концентрации IgA (на 17%), у больных ХАГ – увеличении уровня IgA (на 32%) и IgG (на 46%). У больных ХГ и ХАГ с *H. pylori* изменения носят однонаправленный характер в виде повышенных значений IgA (на 23% и 36%, соответственно) и IgG (на 43% и 45%, соответственно).
3. У больных ХАГ имеет место увеличение времени активации нейтрофилов, о чем свидетельствуют увеличение времени выхода на максимум кривой хемилюминесценции НГ, значения площади под кривой индуцированной и спонтанной хемилюминесценции, при этом хемилюминесцентная активность НГ увеличивается (на 13%); у пациентов, больных ХГ с *H. pylori* отмечается увеличение времени выхода на максимум кривой ХЛ НГ, продукция активных форм кислорода, при этом хемилюминесцентная активность не изменена при ХГ и увеличена при ХАГ с *H. pylori*-инфекцией (на 15%).
4. У мужчин, больных ХГ отмечается повышение уровня

провоспалительного цитокина (ИЛ-2 в 2 раза), у больных ХАГ – увеличение значений провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 в 4 раза; ИЛ-8 в 17 раз и интерферон- γ , в 3 раза), при этом у больных ХГ и ХАГ происходит активация иммунитета по Th1 – типу. У больных ХГ и ХАГ с *H. pylori* наблюдается повышение провоспалительных (ИЛ-2 в 5 раз у больных ХГ, в 4 раза у больных ХАГ, ИЛ-8 (в 19 раз у больных ХГ, в 16 раз у больных ХАГ) и интерферон- γ (в 4,8 раза у больных ХГ, в 5,3 раза у больных ХАГ) и противовоспалительного (ИЛ-4 в 12 раз у ХГ, в 13 раз у ХАГ) цитокинов, происходит активация иммунитета по Th1 и Th2 – типам.

5. При ХАГ имеет место увеличение содержания первичных - ДК (в 2 раза) и конечных (MDA) продуктов перекисного окисления липидов (в 2 раза) с одновременным снижением активности ферментативного звена антиоксидантной системы (SOD – в 1,5 раза, САТ - в 1,5 раза, GST - на 63%, GPO - на 61%), при этом значения КОС у больных ХАГ повышаются в 15 раз. В группах ХГ и ХАГ с *H. pylori* установлено увеличение содержания первичных - ДК (на 74% и в 2 раза, соответственно) и конечных (MDA) продуктов перекисного окисления липидов (в 2 раза в обеих группах) на фоне сниженной активности ферментативного звена антиоксидантной системы (SOD - в 2,5 раза и в 2,7 раза, САТ - в 2 и в 3 раза, GST - на 21% и на 70%, GPO - в 2 раза и на 68%, соответственно. КОС у больных ХГ с *H. pylori* повышается в 8 раз, у больных ХАГ с *H. pylori* - в 22 раза по сравнению с контрольной группой.
6. Во всех группах отмечается ослабление большинства корреляционных зависимостей систем иммунитета, цитокиновой регуляции и ПОЛ-АОЗ, характерных для группы сравнения с преобладанием нестабильных связей положительной направленности.
7. Наиболее информативными показателями систем иммунитета и липопероксидации, позволяющими осуществлять

дифференцированный подход к диагностике и коррекции выявленных нарушений у мужчин с ХГ в сочетании с *H. pylori* являются – NK – клетки; в группе с ХАГ с *H. pylori* - CD19⁺ - лимфоциты, IgG, NK – клетки, ИЛ-2, интерферон- γ и MDA. % правильной классификации - 90,8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Агеева, Е. С. Особенности ассоциации полиморфных маркеров - 251 T>A гена IL-8 и полиморфизм генов *Helicobacter pylori* у коренных и пришлых жителей Хакасии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - №2 (84). - С. 9 - 12.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 125-127.
9. 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.
10. Аруин, Л. И. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. – Амстердам, 1993. – 362 с.
11. 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 мононуклеарных 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.
12. 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 β , TNF α и уровни антител к TNF α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 11-15.
13. Бабак, О. Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка / О. Я. Бабак // Сучасна Гастроентерологія. - 2009. - № 6 (50) - С. 62 - 66.
14. Батенева Е.И., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М., Шульженко А.Е., Алексеев Л.П. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 9-12.
15. Беляков, И. М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. – 1997. - № 4. – С. 7- 12.

16. Бережная, М.Н. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз / М.Н. Бережная – Киев: Наукова думка – 1988. - 188 с.
17. Болдырев, А. А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Соросовский образов. журнал. – 2001. – № 4. – С. 21–28.
18. Бордин, Д. С. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему / Д. С. Бордин, А. А. Машарова, С. Г. Хомерики // Сучасна Гастроентерологія. – 2013. - № 1 (69). - С.72-79.
19. Васильева, Г. И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5 – С. 11 -17.
20. 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.
21. Висмонт, Ф. И. Воспаление (патофизиологические аспекты): уч. метод. пособие / Ф. И. Висмонт. – Мн.: БГМУ – 2006. – 48 с.
22. Волкова Н.Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита / Н.Н. Волкова // Русский медицинский журнал, №31, ИД РМЖ (Москва) – 2013 – С. 1617-1620.
23. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаборат. Дело. - 1983. - №3. - С. 33-36.
24. Герасимов, И. Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов / И. Г. Герасимов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 34-35.
25. 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.

26. Гончарик, И. И. Хронический гастрит: практ. Пособие / И. И. Гончарик // Минск: БГМУ. Практ. Пособие. Мн.: Ураджай – 2002. - 32 с.

27. Горожанская Э.Г. Селен и окислительный стресс у онкологических больных / Горожанская Э.Г., Свиридова С.П., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Кашия Ш.Р. // Биомедицинская химия – 2013. – Т.53, № 5. – С. 550-562

28. Груntenко Е.В. Иммуитет и возникновение злокачественных опухолей. – Новосибирск. – 1977. – 272 с.

29. Губергриц, Н. Б. Хронический гастрит: насколько это просто? / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — №3 (53). — С. 58–69.

30. Даренская М.А. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы / Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А., Долгих М.И., Тюменцева С.В., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2006. - №1 (47) – С.119-122

31. Дворкин, М. И. Клинико-иммунологические сдвиги у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью в зависимости от степени обсемененности *Helicobacter pylori* / М. И. Дворкин // Вестник КРСУ. - 2012. – Т. 12. - № 9. - С.44-47.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Диброва, Ю. А. Особенности иммунитета у пациентов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. А. Диброва, А. А. Стасенко // Клінічна хірургія. – 2009. - № 3. – С. 9-14

36. Дубинина, Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е. Дубинина // Успехи соврем. Биол. - 1989. - Т.108. - №1 (4). - С. 3-18.

37. 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.

38. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.

39. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4–14.

40. 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.

41. 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.

42. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунный ответ в общеклинической практике. Общая концепция // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 42-44.

43. Ильина, А. Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов и др. // Научнопрактическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71.
44. Исаков, В. А. Молекулярногенетические основы патогенности *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - № (12) 6. – С. 82 - 85.
45. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. - М: Медпрактика-М – 2003. – 412 с.
46. 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.
47. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - Москва : Фолиант– 2008. – 552 с.
48. Козлов, В. А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В. А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. - Новосибирск: Наука – 2009. – 274 с.
49. Козлов, В. А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В. А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. - Новосибирск: Наука, 2009. - 274 с.
50. Козлов, В. К. Цитокилотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: Руководство для врачей / В. К. Козлов; ГОУВПО С.-Петерб. гос. мед.акад. им. И. И. Мечникова и др.– Санкт-Петербург: Альтер Эго, – 2010. – 148 с.
51. Козлова, Н. Н. Иммунный ответ инфекции *Helicobacter pylori* / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 58– 62.

52. Колесникова, Л.И. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 6. - С. 29-31.

53. Колесникова, Л.И. Патент 2011617323 Российская федерация. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.П. Олифиренко [и др.] // Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ №2011615688, 21.09.2011. – М., 2011. – 1 с.

54. Комаров Ф. И., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Руководство по гастроэнтерологии/Болезни пищевода и желудка (Том 1) – М.: Медицина – 1995. – 651 с

55. Кондрашова, Э. А. Хронический гастрит и язвенная болезнь [Электронный ресурс] / Э. А. Кондрашова, Н. М. Калинина, Н. И. Давыдова и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. - №4. - Режим доступа: <http://www.cytokines.ru/russian/2002/4/Art1.php>, свободный.

56. Кононов, А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней / А. В. Кононов // Архив патологии. - 2006. - Т. 68. - Вып. 5. - С. 3—10.

57. Кононов, А. В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т. Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 29–45.

58. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Иммунопатол, аллергол, инфектол– 2010. – № 2 – С. 40-46.

59. Костина, О. В. Состояние про- и антиоксидантной системы крови при действии активных форм кислорода и азота / О. В. Костина, А. К. Мартусевич // Медицинский альманах. – 2013. – №3(27). – С. 62-63.

60. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28-40.
61. 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.
62. Ланкин, В.З. Влияние свободных жирных кислот на липопероксидазную активность антиоксидантных ферментов - Se-содержащей глутатион-пероксидазы и селеновой глутатион-S-трансферазы / В.З. Ланкин, Т.Н. Бондарь, А.К. Тихадзе // Докл. АН СССР. - 1997. - Т.357, вып.5. - С. 828-831.
63. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. // Кардиология. – 2000. – 7. – С. 48-61.
64. Ливзан, М. А. Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori* / М. А. Ливзан // Consilium Medicum. - 2010. — № 8. — Т. 12. — С. 10-14.
65. Маев, И. В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2008. – Т. 18. - № 5. -С. 4 - 11.
66. 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.
67. Маев, И. В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И. В. Маев, Н. Н. Голубев // Сучасна Гастроентерологія. – 2011. - № 1 (57). – С.64-70.

68. 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.
69. Маркелова, Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е. В. Маркелова, А. В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. -№ 3. - С. 24 - 29.
70. Матвеева Л.В. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и язвенного процессов в слизистой оболочке желудка / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина, Е.А. Митина // Медицинские науки. Фундаментальные исследования №7. – Саранск,2013. - С. 133-137.
71. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский, Новосибирск – 1989. – 198 с.
72. Менщикова, Е.Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов/Е. Б. Менщикова// Успехи современной биологии. – 1993. – Т.113, вып.4. – С.442-455.
73. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., В.А. Труфакин. - Новосибирск: АРТА, 2008.
74. Натяганова, Л.В. Роль окислительного стресса в патогенезе лабильной и стабильной артериальной гипертензии у подростков: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. – Иркутск, 2010. – 21 с.
75. Овчаренко Е.С. Сравнительный анализ влияния нейроиммунных взаимодействий и сезона года на метаболические параметры клеток иммунной системы / Овчаренко Е.С., Фефелова В.В., Каспаров Э.В., Колоскова Т.П., Смирнова О.В. // В мире научных открытий - 2015. - № 12.2 (72). - С. 505-516.
76. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. — М.: Мед.лит. – 2000. – Т. 1. – 560 с.: ил.

77. Останин, А.А. Характеристика апоптотической и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью / А. А. Останин, А. И. Пальцев, А. Г. Лебедев и др. // Бюл. СО РАМН. - 2004. - № 1 (111). - С. 129—134.

78. Павлов, О. Н. Реакции иммунной системы слизистой оболочки на *Helicobacter pylori* / О. Н. Павлов // Иммунопатология, аллергология.инфектология. – 2012. - № 3. - С. 41-47.

79. Павлова, И. Е. Т-хелперы 1-го и 2-го типа у больных, перенесших операции на селезенке в связи с травмой / И. Е. Павлова, Л. Н. Бубнова // Вестник Санкт-петербургского университета. - 2006. - Сер.11. - Вып. 3. - С.102-107.

80. Павлович, И.М. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите / И.М. Павлович, А.В. Гордиенко, С.С. Бацков, Д.В. Лавренчук // Медико - биологические и социально - психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2013. - № 2. – С. 32-35.

81. Парахонский, А. П. Роль *Helicobacter pylori* в патологии желудочно-кишечного тракта / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6 – С. 83-83.

82. 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.

83. Первушина, Оксана Александровна. Вклад молекулярно-генетических маркеров супероксиддисмутазы, каталазы и параоксоназы в развитии окислительного стресса у подростков разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией : автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 14.03.03 / Первушина Оксана Александровна ; - Иркутск, 2013.

84. 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.

85. Прихода, И.В. Иммунологическая реактивность при хроническом гастрите / И.В. Прихода, М.М. Терещенко // Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко. – 2009. – С. 2-5.

86. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета статистических программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

87. Роль иммунофенотипирования клеток костного мозга и ликвора в диагностике множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза / Т.И. Ксензова, Е.В. Аникина, О.В. Ананьева, О.П. Болдырева, Л.А. Иларионова, Л.В. Шанина // Фундаментальные исследования. - 2012.- №8-1. - С. 101-106.

88. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ – 2003. – С. 232-238.

89. 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.

90. Сазонова, Е.О. Особенности метаболизма эстрогенов у пациенток с симптомной миомой матки и доброкачественными заболеваниями молочных желез / Е.О. Сазонова, М.М. Высоцкий, Л.Р. Гараева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 6. – С. 70-73.

91. Саранчина Ю.В. Особенности продукции интеллейкина-8 при *Helicobacter pylori* – ассоциированном атрофическом гастрите / Ю.В. Саранчина, Е.С. Агеева // ФГБОУ ВПО Хакассский государственный университет им. Н. Ф. Катанова. – Абакан – 2013. – С.44-48.

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. 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.
94. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. - № 4. – С. 247-251.
95. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.
96. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. —2004. —Т. 3. — № 2. — С. 16–22.
97. Синяков А.А. Показатели иммунного статуса в крови у больных атрофическим гастритом / Синяков А.А., Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. // Дневник казанской медицинской школы. — 2016. — № 1 (11). —С. 29-31.
98. Синяков А.А. Показатели клеточного иммунитета в крови больных атрофическим гастритом и раком желудка / Синяков А.А., Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. // Доктор.Ру— 2016. — № 1 (118). — С. 24-26.
99. Сирота, Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы/ Т.В. Сирота // Вопр. мед.химии.– 1999.–№3. – С.36 – 42.

100. Скворцов, В. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В / В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова // Поликлиника. – 2012. — №1. – С. 102-106.

101. Смирнова О.В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза / Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. // Российский иммунологический журнал– 2015. – Т. 9.— № 2(1) (18). – С. 313-315.

102. Смирнова О.В. Иммунологические особенности острых лейкозов / Смирнова О.В., Савченко А.А. // Медицинская иммунология— 2009. — Т. 11. — № 4-5. — С. 435.

103. Смирнова О.В. Клиникоиммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. // Вестник Российской академии медицинских наук–2015. – № 5. – С. 534-540.

104. Смирнова О.В. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе / Смирнова О.В., Манчук В.Т. Медицинская иммунология—2013. — Т. 15.— № 6. — С. 577-584.

105. Смирнова О.В. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина / Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. // Фундаментальные исследования— 2015. — № 2-10. — С. 2174-2179.

106. Смирнова О.В. Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета больных хроническими лейкозами / Смирнова О.В., Манчук В.Т. // Медицинская иммунология— 2009. —Т. 11. — № 4-5. —С. 437-438.

107. Смирнова О.В. Особенности клеточного иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л / Смирнова О.В., Елманова Н.Г., Титова Н.М. // В книге: Сложные системы в экстремальных условиях Тезисы докладов XVIII

Всероссийского симпозиума с международным участием. Сибирский федеральный университет; Институт экономики, управления и природопользования. — 2016. — С. 28.

108. Смирнова О.В. Особенности прооксидантной и антиоксидантной системы у больных множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания / Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины— 2014. —Т. 157. — № 3. - С. 357-361.

109. Смирнова О.В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных миеломной болезнью G-формы в зависимости от стадии заболевания / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. // Медицинская иммунология—2015. — Т. 17. — № 6. — С. 579-584.

110. Смирнова О.В. Особенности цитокиновой регуляции при прогрессировании множественной миеломы / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н. // Медицинская иммунология— 2015. — Т. 17.— № 3. — С. 261-268.

111. Смирнова О.В. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза / Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. // Современные проблемы науки и образования—2015. —№ 4 - С. 425.

112. Смирнова О.В. Роль клеточного иммунитета в прогрессировании миеломной болезни / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н.// Клиническая медицина—2014.— Т. 92.—№ 11. – С. 48-52.

113. Смирнова О.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в генезе опухолевых заболеваний / Смирнова О.В., Агилова Ю.Н., Перепечай Я.И., Бахарева О.П. // В мире научных открытий– 2016. – № 5 (77). – С. 38-53.

114. Смирнова О.В. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. // Современные проблемы науки и образования— 2014. — № 2. — С. 515.

115. Смирнова О.В. Роль прооксидантной системы в прогрессировании миеломной болезни / Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. // Врач-аспирант— 2013. — Т. 60.— № 5.1. — С. 152-157.

116. Смирнова О.В. Роль цитокинов в прогрессировании миеломной болезни / Смирнова О.В., Агилова Ю.Н., Манчук В.Т. // Врач-аспирант— 2014. — Т. 62.— № 1.3. — С. 404-407.

117. Смирнова О.В. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. // Медицинская иммунология— 2008. — Т. 10.—№ 6. —С. 543-550.

118. Смирнова О.В. Состояние иммунного статуса и особенности цитокиновой регуляции у больных на разных стадиях миеломной болезни / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. // Фундаментальные исследования— 2014. —№ 6-1. — С. 78-82.

119. Смирнова О.В. Характеристика цитокиновой регуляции у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного, доброкачественного опухолевого и злокачественного генезов / Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. // В мире научных открытий—2016. — № 11 (83). — С. 27-41.

120. Смирнова О.В. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи / Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. // Медицинская иммунология— 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 269-278.

121. Смирнова О.В. Особенности неспецифического звена иммунитета у больных хроническим атрофическим гастритом / Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Синяков А.А., Васютин А.В. // В мире научных открытий— 2016. — № 1 (73). — С. 53-74.

122. Смиян, А. И. Динамика интерлейкинов 1 β и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями / А. И. Смиян, Т. П. Бында // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — №2. — С. 39-42.

123. 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.

124. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-ое московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №5. – С. 113–118.

125. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-ое московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №5. – С. 113–118.

126. 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.

127. Степченко, А. А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. А. Степченко // Рос.мед.-биол. вестн. им. Акад. И. П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 39-46.

128. Степченко, А. А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter*

pylori / А. А. Степченко // Рос. мед.-биол. вестн. им. Акад. И. П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 39- 46

129. Степченко, А. А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. А. Степченко // Рос. мед.-биол. вестн. им. Акад. И. П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 39- 46.

130. Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке / В.В. Цуканов [и др.] // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №3. – С. 4-8.

131. Тарасов Н.И., Тепляков А. Т., Малахович Е.В. и др. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // Тер.архив. 2002. № 12. С. 12-15.

132. Третьякова О.В., Цуканов В.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность неисследованной диспепсии и атрофического гастрита у жителей города Красноярска старше 45 лет / Эксперим и клин гастроэнтерология – 2012. – № 8 – С. 35-39.

133. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. – НТФФ Полисан, г. Санкт-Петербург – 1998. – 113 с.

134. 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.

135. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. М.: Анархис, 2003. - 96 с.

136. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. М.: Анархис, 2003. - 96 с.

137. 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.

138. Цуканов В.В. Клинико-эпидемиологические аспекты *Helicobacter pylori* / Эксперим и клин гастроэнтерология – 2006. – №1 – С. 24-27.

139. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Васютин А.В. и др. Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке/ Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2013. – № 23(3) – С.4-8.

140. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность Сага-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири / Тер арх– 2007. – № 79(2)– С. 15-18.

141. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет / Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2012. – № 22(4) – С. 27-31.

142. 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.

143. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы // Саратов: Саратовский медицинский университет, 2004. С. 132-136.

144. Шевелев С.В., Харченко Т.Ю., Митин А.Н., Ярилин А.А. Влияние эндогенных (индуцированных) антител к интерферону-γ на различные проявления иммунного ответа мышей // Иммунология. – 2007. – № 3. – С. 138-142.

145. Шibaев М.И. Особенности функционального состояния иммунной системы больных раком желудка / Шibaев М.И., Олейник Е.К., Олейник В.М. // Медицинская иммунология – 2002. - Т. 4, №4-5 – С. 660-673

146. Шкитин, В. А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002 . – Т.4. - № 2. – С.128-145.

147. Штыгашева, О. В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О. В. Штыгашева, Е. С. Агеева, В. М. Иптышев // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-90.

148. 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.

149. 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.

150. Щипанова, Елена Валентиновна. Агрегация тромбоцитов и антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Щипанова Елена Валентиновна; [Место защиты: Ульянов. гос. ун-т]. - Ульяновск, 2015.

151. Ющук, Н. И. Инфекция *Helicobacter pylori* / Н. И. Ющук, В. Т. Ивашкин, И. В. Маев // Мед. Газета. - 2006. — № 40. — С. 8-9.

152. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология. – 2005. – № 4. – С. 355-364

153. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. - 752с.

154. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. –Москва : Медицина, 1999. – 608 с.

155. Acute hepatic necrosis in a patient with cyproterone acetate Text. / A. Lombardi, P. Ferrazza, F. Castaldi [et al.] // G. Chir. 2005. - Vol. 19, N 4. -P. 161-163.

156. 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.

157. Alakkari, A. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases / A. Alakkari, A. Zullo, H.J. O'Connor // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16. — Suppl. 1. – P.33-37.

158. 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.

159. Ashizawa T., Okada R., Suzuki Y., Takagi M., Yamazaki T., Sumi T., Aoki T., Ohnuma S., Aoki T. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor // *Gastric Cancer.* – 2005. – Vol. 8, N 2. – P. 124-131.

160. Basso, D. *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2 / D. Basso, M. Scriver, A. Toma, et al. // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 1996. — Vol. 26. – P. 207 – 210.

161. Birkholz, S. Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretori IgA antibodies in infected patients / S. Birkholz, T. Schneider, U. Knipp et al. // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. — № 6. – P. 638–645.

162. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523-1530.

163. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523-1530.

164. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // *Neuro-oncol.* – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 122-133.

165. Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis // *Neuro-oncol.* – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 122-133.
166. Calkin A., Tontonoz P. (2010). Liver X Receptor signaling pathways and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 1513–1518
167. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer / T. Yoshida [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, №6. – P. 1445-1457.
168. Chen, Y. Analysis on the mechanism of *Helicobacter pylori*_induced apoptosis in gastric cancer cell line BGC-823 / Y. Chen, Y. Wang, W. Xu, Z. Zhang // *Int. J. Mol. Med.*— 2005.— Vol. 1.—P. 741—745.
169. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 42, №2. – P. 211-217.
170. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis // *Am. J. Surg. Pathol*– 1995.– Vol. 19. N 1. – P. 37-43.
171. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6742.
172. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* – 2004. – Vol. 157. – P. 301–310.
173. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSB), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / *Endoscopy* – 2012. – № 44(1)– P. 74-94.
174. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the

Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol– 1996. – Vol. 20. N 10. – P.1161-1181.

175. Dong J., Dai J., Zhang M. et al. Potentially functional COX-2–1195G>A polymorphism increases the risk of digestive system cancers: a meta-analysis / J Gastroenterol Hepatol – 2010. – № 25(6)– P. 1042–1050.

176. Drake I. M., Mapstone N. P., Schorah C. J., White K. L. M., Chalmers D. M., Dixon M. F., Axon A. T. R. Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in Helicobacter pylori associated gastritis: relation to gastric mucosal ascorbic acid concentrations and effect of H pylori eradication // Gut.-1998.-V.42.-p.768-771

177. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / Nature– 2000. – № 404(6776)– P. 398–402.

178. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: world medical association declaration. Helsinki, 1964.

179. Etolhi, G. Relationship between mucosal levels of Helicobacter pylori – specific IgA, interleukin-8 and gastric inflammation / G. Etolhi, J.B. Dawodu, C.S. Gemmell et al. // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 96. - № 4. – P. 409–414.

180. Fequeiredo C., Garcia-Gonzales M.A., Machado J.C. Molecular pathogenesis of gastric cancer / Helicobacter– 2013. – №18 (Suppl 1)– P. 28–33.

181. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray et al. // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol.127, №12. – P.2893-2917.

182. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // Int J Cancer –2010 –Vol.127 № 12. –P. 2893-2917

183. Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? / Ann Intern Med – 2009. – № 151(2)– P. 121–128.

184. Genta, R.M. The Sydney system revised / R.M. Genta, M.F. Dixon // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90.— P. 1039—1041.
185. Go M.F. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / Alimant Pharmacol Ther – 2002. – №16 (Suppl. 1)– P. 3-15.
186. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits // Gastroenterology– 2015. – Vol. 148. N 4. – P. 719-731.
187. Habeed, M. A. Role of *H. pylori* flagellar genes (FlaA and FlaB) in colonization and pathogenesis / M. A. Habeed, M. A. Alvi, Khan A. A. et al. // Amer. J. Gastroenterol. 2001. - Vol. 96. - № 9. - P. 556.
188. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts // Gut.— 2001.— Vol. 49.— P. 347—353.
189. *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer / K. Takeuchi, Y. Ohno, Y. Tsuzuki [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 36, N 4. – P. 321– 324.
190. Houghton J., Stoicov C., Nomura S. et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells / Science – 2004. – №306(5701)– P. 1568–1571.
191. 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. Liver Dis.— 2011.—Vol. 20, N 3.— P. 299—304.
192. 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.
193. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high – volume hypertension / Jung O [et al] atherosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology– 2007. – Feb, 19.– P. 470 – 477

194. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high – volume hypertension / Jung O [et al] atherosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology– 2007. – Feb, 19. – P. 470 – 477
195. 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.
196. Jaheway, C. A. Immunology: The immune system in health and disease / C. A. Jaheway, P. Travers // Publishing Inc– 1996. – Second ed. – 235 p.
197. Jung, M. Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy / M. Jung, R. Sabat, J. Kratzschmar et al. // *Eur. J. Immunol.* - 2004. - Vol. 34. - P. 481—493.
198. Katagiri, M. Increased cytokine production by gastric mucosa in patients with *Helicobacter pylori* infection / M. Katagiri, M. Asaka, M. Kobayashi, et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1997. - Vol. 25, Suppl. 1. – P. S211-214.
199. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention / *Jpn J Clin Oncol* – 2012. – № 42(11)– P. 987-994.
200. 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.
201. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // *Immunology.* – 2007. – Vol. 121, N 1. –P. 1 - 14.
202. Kirchner, T. Immunopathology of *Helicobacter pylori* Gastritis / T. Kirchner, H. Steininger, G. Faller // *Digestion.* - 1997. - Vol. 58 (Suppl 1). – P. 14 - 16.
203. Knight J.A. Free radicals, antioxidants, and the immune system // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2000. Vol. 30. P. 145-158.

204. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention / *Gut* – 2013. – №62(5)– P.676-682.
205. 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.
206. Lohoff, M. *Helicobacter pylori* gastritis: a Th1 mediated disease / M. Lohoff, M. Rollinghoff, F. Sommer // *J. Biotechnol.* - 2000. - V. 83. - P. 33 — 63.
207. Lu P.H., Tang Y., Li C. et al. Meta-analysis of association of tumor necrosis factor alpha-308 gene promoter polymorphism with gastric cancer / *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* – 2010. – № 44(3)– P. 209–214.
208. 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.
209. Luzzza, F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected children / F. Luzzza, T. Parrello, L. Sebkova et al. // *Dig. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 14—20.
210. 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 a-Glucoside Content / *J Infect Dis* – 2011. – №204 (9) – P. 1339-1348.
211. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / *Gut* –2007. – №56(7)– P. 772-781.
212. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report / *Gut*– 2012. – №61 (7)– P. 646-664.

213. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2012. - Vol. 61, №5. – P.646-664.

214. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // Endoscopy. – 2012. – Vol. 44, №1. – P. 74-94.

215. Megraud F., Brassens-Rabbe M.P., Denis F. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations / J Clin Microbiol – 1989. – № 27– P. 1870-1873.

216. 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.

217. Mosser, D. M. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine / D. M. Mosser, X. Zhang // Immunol. Rev. – 2008. – Vol. 226. – P. 205–218.

218. Muller, A. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection / A. Muller, M. Oertli, I. C Arnold // Cell Communication and Signaling. - 2011. - Vol. 9. – P. 25

219. Nielsen H., Andersen L. P. /Activation of human phagocyte oxidative metabolism by *Helicobacter pylori*. //Gastroenterology 1992.-V.103.-N.6.-p.1747-53

220. Normark, S. Persistent infection with *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer / Normark S., Nilsson C., Normark B.H., et. al. // Adv. Cancer Res. – 2003. – Vol. 90. – P. 63–89.

221. Papa, A. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa / A. Papa, S. Danese, A. Sgambato et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 37 (4). — P. 409 — 413.

222. Persson C., Canedo P., Machado J.C. et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: a HuGE

systematic review and meta-analyses / *Am J Epidemiol* –2011. – № 173(3)– P. 259–270.

223. Polk D.B., Peek R. M. Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond / *Nat Rev Cancer* – 2010. – №10(6)– P. 403–414.

224. Portal-Celhay, C. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes / C. Portal-Celhay, G.I. Perez-Perez // *Clin. Sci. (Colch)*. – 2006. – Vol. 110. - № 3. – P. 305–314.

225. Quiding-Jarbrink, M. CD 4+ and CD 8+ T cell responses in *Helicobacter pylori* infected individuals / M. Quiding-Jarbrink, B. S. Lundin, H. Lönnroth, A.-M. Svennerholm // *Clin. Exp. Immunol.*— 2001.— Vol. 123.—P. 81–87.

226. Ramirez-Mendoza, P. Evaluation of Gastric Atrophy. Comparison between Sidney and OLGA Systems / P. Ramirez-Mendoza, J. Gonzalez-Angulo, et al. // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* — 2008. - Vol. 46. - P. 135- 139.

227. 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.

228. Rugge, M. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study / M. Rugge, M. De Boni, G. Pennelli et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. - Vol. 31. - P. 1104–1111.

229. Rugge, M. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario // *Dig Liver Dis.* — 2008. - Vol. 40 (8). — P. 650-658.

230. Sakamoto S., Ryan A. J., Kyprianou N. Targeting Vasculature in Urologic Tumors: Mechanistic and Therapeutic Significance // *J. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 103, N 3. – P. 691-708.

231. Santra A., Chowdhury A., Chaudhuri S., Gupta J. D., Banerjee P. K., Mazumder D. N. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection // *Indian J Gastroenterol.*-2000.-V.19(1).-p.21-3.

232. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monograph on carcinogenic risk to Humans. Lyon: IARC; 1994.

233. Shiotani, A. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer / A. Shiotani, H. Iishi, N. Uedo, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 581 — 587.

234. Shiotani, A. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer / A. Shiotani, H. Iishi, N. Uedo, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 581 — 587.

235. Smirnova O. Features of Chemiluminescence activity of neutrophils in *H. pylori*-associated diseases of stomach / Smirnova O., Tsukanov V., Kasparov E., Sinyakov A. // *Helicobacter*— 2016.— Vol. 21. – № S1.– C. 163.

236. Smirnova O. Peculiarities of the main classes of immunoglobulins performance in *H. pylori*-associated diseases of the stomach / Smirnova O., Tsukanov V., Kasparov E., Sinyakov A. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology* - 2016. - T. 31. № 3. - C. 61.

237. Smirnova O. The features of nonspecific immunity in *H. pylori*-associated diseases of the stomach / Smirnova O., Tsukanov V., Kasparov E.V., Sinyakov A. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology* - 2016. - T. 31. № 3. - C. 60.

238. Smirnova O. Features of humoral immunity in *H. pylori*-associated diseases of stomach / Smirnova O., Tsukanov V., Kasparov E., Sinyakov A. // *Helicobacter*—2016. – Vol. 21. – № S1. –C. 162.

239. Sonnenberg, A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases / A. Sonnenberg // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. - Vol. 38. – P. 329-342.

240. Stocker, R. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma/ R.Stocker, B. Frei, H.Sies // *Oxydativestress: oxidantsandantioxydants*. London: Academic Press. – 1991. – P.121 – 128.

241. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // *N Engl J Med.* – 2002. - Vol. 347. – P. 1175-1186.

242. Sugano K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, Kuipers E.J. et al. // *Gut*. – 2015. – Vol.64, №9. – P.1353-1367

243. 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.

244. Tsukanov V.V. Indicators of cell immunity in the blood in patients with atrophic gastritis and gastric cancer / Tsukanov V.V. Smirnova O.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Sinyakov A.A. // *Helicobacter*– 2016. – Vol. 21. – № S1. –C. 131-132.

245. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HIK. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection / *World J Gastroenterol* – 2010. – №16(1)– P. 83-88.

246. Wang J., Pan H.F., Hu Y.T. et al. Polymorphism of IL-8 in 251 allele and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis / *Dig Dis Sci*– 2010. –№55(7)– P. 1818–1823.

247. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis / *Digestion*– 2011. – №83(4)– P. 253-260.

248. 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.

249. 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.

250. Wines, B. D. IgA receptors in health and disease / B. D. Wines, P. M. Hogarth // *Tissue Antigens*. – 2006. – Vol. 68. - № 2. – P. 103–114.

251. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // JAMA. - 2004. - Vol. 291, N 2. – P. 187–194.
252. 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.
253. Xue-Gong Fan, JavedYakoob, 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.
254. Yan L., Anderson G.M., DeWitte M., Nakada M.T. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 793-802.
255. Yao P.-L., Lin Y.-C., Wang C.-H., Huang Y. - C., Liao W.-Y., Wang S.-S., Chen J.J.W., Yang P.-C. Autocrine and Paracrine Regulation of Interleukin-8 Expression in Lung Cancer Cells // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2005. – Vol. 32. – P. 540-547.
256. 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.
257. Zaitseva, I., Zaitsev, V., Card, G., Moshkov, K., Bax, B., Ralph, A., Lindley, P. The X-ray structure of human serum ceruloplasmin at 3.1 Å: nature of the copper centres. // J. Biol. Inorg. Chem. 1996. V. 1. P. 15-23.
258. Zakharova, E.T., Shavlovski, M.M., Bass, M.G., Gridasova, A.A., Pulina., M.O., De Filippis, V., Beltramini, M., Di Muro, P., Salvato, B., Fontana, A., Vasilyev, V.B., Gaitskhoki, V.S. Interaction of lactoferrin with ceruloplasmin. // Arch. Biochem. Biophys. 2000. V. 374. P. 222—228