

Роль апоптоза в дисрегуляции локального и системного иммунитета при *Helicobacter pylori*-инфекции

Агеева Е.С.¹, Штыгашева О.В.¹, Иптышев В.М.¹, Буторин Н.Н.¹, Цуканов В.В.², Рязанцева Н.В.³

The role apoptosis in dysregulations of lokal and system immunitet at the *Helicobacter pylori*-infection

Ageyeva Ye.S., Shtygasheva O.V., Iptyshev V.M., Butorin N.N., Tsukanov V.V., Ryazantseva N.V.

¹ Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан

² НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Иптышев В.М. и др.

Исследован уровень внутриклеточных регуляторов апоптоза — антагонистов (Bcl-2) и агонистов (CPP-32) клеточной гибели, антиген пролиферации Ki-67 в лимфоцитах биоптатов слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированных язвенной болезни и хроническом гастрите у коренных и пришлых жителей Хакасии. Оценивался апоптоз лимфоцитов периферической крови у коренных жителей. Установлены изменения иммунологических показателей у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, по сравнению с таковыми у здоровых доноров и представителей пришлого населения. Изменения, выявленные в крови у больных язвенной болезнью, характеризовались усилением апоптотической гибели лимфоцитов по сравнению с количеством таких клеток у больных хроническим гастритом и в контроле. Обсуждается роль нарушений апоптоза в регуляции локального и системного иммунитета при *Helicobacter pylori*-инфицировании.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хакасы, апоптоз, иммунный ответ, лимфоциты.

The level of intracellular apoptosis regulators (cell death antagonists (Bcl-2) and agonists (CPP-32)), proliferation antigen Ki-67 in lymphocytes of biopsy materials of the mucous coat of stomach at *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer and chronic gastritis in Khakassian aboriginal population and newcomers have been studied. The lymphocyte apoptosis in peripheral blood in aboriginal population was assessed. Changes in immunological indices were revealed in patients infected with *Helicobacter pylori* compared to healthy donors and newcomers. These changes were characterized by the more intense apoptotic lymphocyte death compared to the number of such cells in patients with chronic gastritis and in the control group. The role of apoptosis disfunctions in the regulation of local and system immunity at *Helicobacter pylori* infection is discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, ulcerative disease, Khakas, apoptosis, immune response, lymphocytes.

УДК 616.98:579.844:616-091.818-092.19:578.24

Введение

Известно, что исход взаимодействия макроорганизма и *Helicobacter pylori* (*Hp*) во многом определяется состоянием иммунной системы. Одним из механизмов длительной персистенции *Hp* является способность инфекта поражать лимфоциты и модифицировать им-

мунный ответ макроорганизма. В настоящее время отсутствуют исследования, касающиеся динамики изменения клеточно-гуморального иммунного ответа макроорганизма на данный патоген при различных клинических вариантах течения инфекции с оценкой индукции иммунорегуляторных и апоптотических медиа-

торов, что делает весьма актуальным изучение иммунопатогенеза *Hp*.

При проведении эпидемиологического исследования распространенности язвенной болезни (ЯБ) у коренных и пришлых жителей Республики Хакасии было выявлено, что при высокой инфицированности *Hp* (95,4% среди европеоидов и 95,2% среди монголоидов) показатели заболеваемости среди представителей разных этнических популяций различаются (8,1 и 4,5% соответственно) [8]. В указанном аспекте определенный интерес представляет изучение этнических закономерностей функционирования иммунной системы у разных популяций (монголоидов и европеоидов), проживающих на одной территории. Таким образом, новые знания о молекулярно-генетических особенностях клеток, принимающих участие в патогенезе *Hp*-ассоциированной гастродуоденальной патологии, могут позволить прогнозировать течение болезни и совершенствовать имеющиеся терапевтические подходы.

Цель исследования — оценка апоптоза лимфоцитов слизистой оболочки желудка и периферической крови у европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Хакасии, в условиях хронической персистенции *Hp*.

Материал и методы

Обследованный контингент представлен двумя популяциями: хакасы (монголоиды, или коренные жители) и остальные жители Республики Хакасия. С учетом того, что во второй популяции более 95% составляли русские, украинцы и белорусы, их обозначили европеоидами (или пришлыми жителями). Были обследованы пациенты с язвенной болезнью (коренных — 22 и пришлых — 25). Группу сравнения составили больные хроническим гастритом (ХГ) (коренных — 23 и пришлых — 21). Средний возраст европеоидов составил 43,6 года, монголоидов — 42,9 года. В исследовании приняли участие сопоставимое количество мужчин и женщин.

Диагноз ЯБ и ХГ был верифицирован посредством оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) на основе Сиднейской системы [17]. *Hp* диагностировали при помощи морфологического и уреазного методов в СОЖ. Для определения *Hp* в биоптате из антрального отдела желудка использовали метод полимеразной цепной реакции

(ПЦР). Уровень специфических иммуноглобулинов (Ig) к *Hp* в сыворотке крови устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Определение маркеров пролиферации Ki-67 (ДАКО, Дания), проапоптотического белка CPP-32 (каспаза-3) (Novocastra, Великобритания) и антиапоптотического белка Bcl-2 (Novocastra, Великобритания) проводили иммуногистохимическим методом на парафиновых срезах с применением стрептавидин-биотинового метода (ДАКО, Дания, LSAB2 Systems, HRP). Ядра клеток окрашивали гематоксилином Майера в течение 2 мин. Определяли Ki-67, CPP-32 и Bcl-2 как долю (%) положительно окрашенных ядер лимфоцитов СОЖ (не менее 500 клеток при 400-кратном увеличении).

Характеристики системного иммунитета изучали у представителей монголоидной популяции. Были обследованы 21 больной ЯБ и 34 ХГ. Группу контроля составили 35 практически здоровых доноров, представителей монголоидной популяции, имеющих отрицательные результаты исследований на *Hp*.

Имунофенотип лимфоцитов в периферической крови (CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺) определяли методом проточной цитофлюориметрии (Beckman Coulter EPICS XL, Швейцария) с применением моноклональных антител (R&D Systems, США).

Апоптотическую гибель лимфоцитов венозной крови оценивали у коренных жителей. Клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови, концентрировали в градиенте плотности. Лимфоцитарный концентрат переносили в раствор Хэнкса (без ионов Ca²⁺ и Mg²⁺) с добавлением 2% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (ФТС) и 0,02 моль ЭДТА. Жизнеспособность клеток оценивали окрашиванием трипановым синим (обычно она составляла более 97%). Изолированные клетки отмывали и культивировали в концентрации 3 · 10⁶ клеток в 1 мл в среде RPMI 1640 с L-глутамином (Sigma, Великобритания), содержащим 10% ФТС и антибиотики. Апоптотическую гибель лимфоцитов крови оценивали через 24 ч культивирования с использованием микроскопа Micros (Австрия) при увеличении объектива ×100, окуляра 10 (окрашивание гематоксилином и эозином). Подсчитывали не менее 200 клеток. Критериями, характеризующими апоптоз *in vitro*, являлись кариопатологические и цитопатологические изменения (конденсация и маргинация хроматина, уменьшение объема

клетки, пузырчатость и фрагментация клеточного ядра). *In vivo* процесс заканчивается фрагментацией клетки с образованием апоптотических телец. При некротической гибели преобладали процессы набухания, кариорексиса и кариолизиса с последующей ферментативной деградацией всей клетки [12].

Результаты измерений представлены в виде среднего арифметического M , относительной ошибки m . Нормальность распределения результатов исследования оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали t -критерий Стьюдента. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$. В случае отсутствия нормальности распределения использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Нарушения механизмов Th1/Th2-пути иммунного ответа являются основным звеном патогенеза *Hp*-персистентной инфекции, обуславливая клинический полиморфизм и исход заболевания [2, 6, 22]. При исследовании иммунофенотипа клеточного инфильтрата СОЖ было обнаружено достоверное увеличение доли CD4⁺- и CD20⁺-лимфоцитов у больных ЯБ — представителей монголоидной популяции по сравнению с их количеством в группе европеоидов (табл. 1). На ранней стадии персистенции *Hp* в защите макроорганизма приоритетное значение приобретают клеточные адаптивные реакции иммунитета [6, 11, 20, 23, 26]. Продукты микробного происхождения приводят к лимфоидной инфильтрации СОЖ и выработке Th1-цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) -1, -8, -10, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ)) [13, 15, 16, 18]. В последующем кооперация клеток-эффекторов воспаления, определяющая местную реакцию на инфекцию, активирует антигенпрезентирующие клетки, компетентные в запуске Th2-иммунитета [2, 6, 25].

Таблица 1

Иммунофенотип клеточного инфильтрата слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных ЯБ и ХГ

Кластер CD	Доля лимфоцитов СОЖ, экспрессирующих кластер CD, %			
	Коренное население		Пришлое население	
	Больные ЯБ	Больные ХГ	Больные ЯБ	Больные ХГ
CD4 ⁺	33,6 ± 0,9	24,1 ± 0,4**	26,0 ± 0,8*	17,8 ± 0,9***
CD8 ⁺	16,3 ± 0,5	12,1 ± 0,2	19,3 ± 0,7	16,5 ± 0,4
CD20 ⁺	38,8 ± 0,9	34,4 ± 0,7	32,4 ± 0,7*	36,4 ± 0,8**

* $p < 0,05$ при сравнении монголоидов и европеоидов.

** $p < 0,01$ при сравнении больных язвенной болезнью и хроническим гастритом.

Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка свидетельствует о том, что у пациентов монголоидной группы с ЯБ более выражена активация Т-клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа по сравнению с больными ХГ. При этом наиболее существенные изменения гуморального звена выявлялись у пациентов с ЯБ монголоидной группы по сравнению с аналогичной группой европеоидов (табл. 1).

По мнению многих исследователей, именно местный Th1-ответ играет значимую роль в антибактериальной защите, так как препятствует колонизации *Hp* в слизистой оболочке [4, 5, 9, 19]. Однако при длительном воспалительном процессе вместо ограничения роста патогена происходит гибель собственных клеток, увеличивается риск развития атрофического гастрита, метаплазии и рака желудка, в то время как детерминация Th2-пути протекает без выраженного повреждения слизистой оболочки и может рассматриваться как протективная форма антихеликобактерной защиты [1, 3].

Исследование содержания про- и антиапоптотических белков и антигена пролиферации лимфоцитами СОЖ у европеоидов и монголоидов с язвенной болезнью и хроническим гастритом позволило зарегистрировать различия данных показателей в зависимости от клинических форм заболевания. При этом обнаружен ряд интересных результатов, которые позволяют объяснить значительную дифференциацию в распространенности ЯБ среди двух основных популяций Республики Хакасия (8,1% среди европеоидов и 4,5% среди монголоидов при уровне инфицированности *Hp* 95,4 и 95,2% соответственно). В антральном отделе желудка, который играет важную роль в секреции основных элементов слизи и простагландинов, защищающих эпителий желудка, процессы пролиферации у монголоидов были выражены в значительно большей степени, чем среди европеоидов. Уровень Ki-67 имел тенденцию к увеличению у пациентов с ЯБ по сравнению с аналогичными группами больных ХГ (табл. 2). Уровень маркера апоптотической гибели CPP-32 (каспаза-3) преобладал у больных хроническим гастритом по сравнению с больными ЯБ ($p < 0,05$). Превалирование проявлялось в значительно

большей степени у монголоидов по сравнению с европеоидами. Содержание антиапоптотического белка Bcl-2 в лимфоцитах собственной пластинки СОЖ было наибольшим при ЯБ по сравнению с хроническим гастритом ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствовали о том, что при ХГ у монголоидов и европеоидов доминировали процессы апоптотической гибели лимфоцитов (табл. 2). Общая закономерность в виде относительной доминанты апоптоза над пролиферацией у лиц с язвенной болезнью также имела место (табл. 2).

Таблица 2

Содержание про- и антиапоптотических белков в клетках воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных ЯБ и ХГ

Белки	Доля лимфоцитов СОЖ, содержащих белки, %			
	Коренное население		Пришлые население	
	Больные ЯБ	Больные ХГ	Больные ЯБ	Больные ХГ
Ki-67	1,6 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,7	0,8 ± 0,2
Bcl-2	28,7 ± 1,2	21,4 ± 1,3	30,9 ± 1,6	24,3 ± 1,8
СРР-32	40,0 ± 1,8	55,5 ± 2,1*	38,3 ± 2,7	52,1 ± 1,9*

* $p < 0,05$ при сравнении больных язвенной болезнью и хроническим гастритом.

Если изменения активности местного иммунитета при развитии *Hp*-ассоциированных заболеваний являются достаточно изученными, то о состоянии системного иммунного ответа при данной болезни имеются лишь отдельные данные. В проведенном исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов крови были выявлены различия в состоянии иммунной системы у пациентов с ЯБ и ХГ монголоидной популяции (табл. 3). Изменения, зарегистрированные в периферической крови у больных ЯБ, характеризовались снижением численности CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов по сравнению с их количеством у больных хроническим гастритом. Число лимфоцитов крови составило (54,0 ± 0,4)% у пациентов с язвенной болезнью и (45,9 ± 0,7)% у больных хроническим гастритом ($p < 0,05$). Увеличение данного показателя свидетельствует об активации иммунной системы при персистенции *Hp*. Наряду с этим при манифестации клинических признаков ЯБ была зарегистрирована тенденция к усилению апоптоза лимфоцитов крови

((19,5 ± 0,6) при (16,8 ± 0,9)% у здоровых доноров; $p < 0,05$).

Уменьшение количества иммунокомпетентных клеток сопряжено с изменением соотношения субпопуляций лимфоцитов и считается одним из проявлений нарушения иммунореактивности. Сдвиг цитокинового профиля в сторону провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ФНО-α), а также активация свободнорадикальных процессов в местах колонизации *Hp* вызывают модификацию апоптоза клеток лимфоидного инфильтрата [2]. Механизмы ускользания инфекта от адекватной иммунологической защиты макроорганизма и наличие хронической гиперантимигенности формируют ответ, характеризующийся относительно слабой напряженностью. Бактериальная мимикрия, антигенный дрейф, способность микроорганизма управлять апоптотической гибелью клеток организма-хозяина приводят к тому, что инфект контролирует численность клеточных популяций, потенциально эффективных для радикального воспалительного ответа [6, 27, 28]. Таким образом, усиление апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток вносит значительный вклад в формирование несостоятельности иммунного ответа [10], выраженность которой возрастает с увеличением активности воспалительного процесса.

Вероятно, что дифференциацию соотношения апоптоза и пролиферации у представителей коренных и пришлых популяций может объяснить гетерогенность субтипов *Hp*. Исследования, проведенные ранее, показали этноэкологическую обусловленность распределения штаммов *Hp*: у пришлых с ЯБ связаны S₁-, S₂-субтипы VacA-штаммов, у коренных — CagA [7, 8]. Сочетание продуцируемых разными штаммами *Hp* биологически активных факторов (уреаза, муциназа, липаза, каталаза, супероксиддисмутаза, цитотоксин, вызывающий вакуолизацию эпителиоцитов (VacA), цитокинассоциированный белок (CagA), белок теплового шока (Hsp60)) отличается спектром гисто- и цитотоксических эффектов: участие в модуляции экспрессии генов через различные сигнальные пути, модификация апоптотической гибели клеток [14, 21, 24].

Таблица 3

Иммунофенотип лимфоцитов крови у хакасов, больных ЯБ и ХГ

Кластер CD	Доля клеток, экспрессирующих кластер CD		
	Здоровые доноры	Больные ХГ	Больные ЯБ

	%	тыс./мкл	%	тыс./мкл	%	тыс./мкл
CD3 ⁺	79,0 ± 6,9	1,90 ± 0,03	55,2 ± 4,9*	1,60 ± 0,06*	46,8 ± 4,8***	1,50 ± 0,08***
CD4 ⁺	45,0 ± 3,4	1,01 ± 0,04	34,5 ± 2,7*	0,90 ± 0,01	28,1 ± 2,8***	0,80 ± 0,14*
CD8 ⁺	36,8 ± 3,3	0,70 ± 0,01	20,7 ± 1,7*	0,60 ± 0,21	15,6 ± 2,1***	0,50 ± 0,19*

* $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

** $p < 0,05$ при сравнении больных язвенной болезнью и хроническим гастритом.

Так, например, цитотоксин VacA усиливает апоптоз не только клеток эндотелия, но также макрофагов и Т-лимфоцитов [27, 28]. CagA-штаммы вызывают «окислительный взрыв» в фагоцитарных клетках, оказывают не прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка, усиливают Fas-опосредованный апоптоз, воспалительный процесс характеризуется более быстрым и злокачественным развитием. Результатом такой избирательной элиминации клеток-эффекторов воспаления является повышение либо чувствительности, либо резистентности организма к инфицированию определенными субтипами VacA⁺ и (или) CagA⁺ *Hp*, имеющие этнические закономерности.

Заключение

В целом развитие и ход инфекционного процесса предопределяются результатом взаимодействия макро- и микроорганизма и зависят как от вирулентности возбудителя, определяемой совокупным действием его факторов патогенности, так и от антиинфекционного потенциала макроорганизма, зависящего от функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток. По результатам проведенного исследования, изменение характеристик локального и системного иммунитета у пациентов с *Hp*-ассоциированной патологией коррелировало как со степенью выраженности инфекционного процесса, так и с популяционными особенностями обследованных. Обнаруженные закономерности реализации апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток выступают ключевым звеном нарушения иммунореактивности макроорганизма в патогенезе *Hp*-ассоциированных заболеваний, так как уменьшение количества иммунокомпетентных клеток сопряжено с изменениями соотношения субпопуляций лимфоцитов и является одним из признаков иммунореактивности.

Исследование поддержано грантом РФФИ (№ 09-04-99025-Р-офи), РФФИ (№ 9-04-98011 p_сибирь_a)

и Совета по грантам при Президенте РФ (№ 02.120.11.3842-МД).

Литература

1. Козлова Н.Н., Прокопенко В.Д. Иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 4. Р. 58—62.
2. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. и др. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 4. С. 3—11.
3. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Архив патологии. 2006. Т. 68, вып. 5. С. 3—10.
4. Кононов А.В. Молекулярная генетика и фенотип воспаления, вызванного *Helicobacter pylori* // Омск. науч. вестн. 2007. № 3 (61). С. 17—23.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 при геликобактериозе // Иммунология. 2008. № 5. С. 4—11.
6. Останин А.А., Пальцев А.И., Лебедев А.Г. и др. Характеристика апоптотической и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью // Бюл. СО РАМН. 2004. № 1 (111). С. 129—134.
7. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.А. и др. Распространенность CagA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири // Терапевт. арх. 2007. № 2. С. 15—18.
8. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация cagA- и vacA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 2. С. 84—87.
9. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммунный ответ при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // Журн. микробиологии. 2003. № 6. С. 86—91.
10. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Мед. иммунология. 2000. Т. 2, № 1. С. 7—16.
11. Ahlstedt I., Lindholm C., Lonroth H. et al. Role of local cytokines in increased gastric expression of the secretory component in *Helicobacter pylori* infection // Infect. Immun. 1998. V. 67. P. 4921—4925.
12. Allen R.T., Hunter W.J., Agrawal D.K. Morphological and biochemical characterization and analysis of apoptosis // J. of Pharmacological and Toxicological Methods. 1997. V. 37, № 4. P. 215—228.
13. Bauditz J., Ortner M., Bierbaum M. et al. Production of IL-2 in gastritis relates to infection with *Helicobacter pylori* //

- Clin. Exp. Immunol. 1999. V. 117. P. 316—323.
14. Camorlinga-Ponce M., Torres J., Perez-Perez J. et al. Validation of a serological test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children // Amer. J. Gastroent. 1998. № 93. P. 1264—1270.
 15. D'Ellios M.M., Anderson L.P. *Helicobacter pylori* Inflammation, Immunity, and Vaccines // Helicobacter. 2007. V. 12 (1). P. 15—19.
 16. D'Ellios M.M., Manghetti M., Carli M. De et al. T helper 1 effector cells specific for *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease // J. Immunol. 1997. Vol. 158. P. 962—967.
 17. Dixon M.F. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis // Helicobacter. 1997. V. 2. P. 17—24.
 18. Futagami S., Tkaghashi H., Norose Y., Kobayashi M. Systemic and local immune responses against *Helicobacter pylori* urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG positive sites // Gut. 1998. V. 43. P. 168—175.
 19. Goll R., Husebekk A., Isaksen V. et al. Increased frequency of antral CD4⁺ T and CD19⁺ B cells in patients with *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease // Scandinavian J. of Immunology. 2005. V. 61. P. 92—97.
 20. Harris P.R., Mobley H.L., Perez-Perez G.I. et al. *Helicobacter pylori* urease is a potent of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokines production // Gastroenterology. 1996. V. 111. P. 419—425.
 21. Hook-Nikanne J., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Antigenic characterization of *Helicobacter pylori* strains from different parts of the world // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1997. V. 4. P. 592—597.
 22. Lohoff M., Rollinghoff M., Sommer F. *Helicobacter pylori* gastritis: a Th1 mediated disease // J. Biotechnol. 2000. V. 83. P. 33—63.
 23. Meyer F., Wilson K.T., James S.P. Modulation of Innate Cytokine Responses by Productions of *Helicobacter pylori* // Infection and Immunity. 2000. V. 68, № 11. P. 6265—6272.
 24. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T., et al. *Helicobacter pylori* CagA⁺ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // J. Natl. Cancer Inst. 1997. V. 89 (12). P. 863—868.
 25. Ren Z., Pang G., Lee R. et al. Circulating T-cell response to *Helicobacter* infection in chronic gastritis // Helicobacter. 2000. V. 5. P. 135—141.
 26. Suares G., Reyes V.E., Beswick E.J. Immune response to *H. pylori* // World J. Gastroenterology. 2006. V. 12 (35). P. 5593—5598.
 27. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection // New Engl. J. Med. 2002. V. 347, № 15. P. 1175—1186.
 28. Wang J., Brooks E.G., Bamford K.B., et al. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion // J. Immunol. 2001. V. 167, № 2. P. 926—934.

Поступила в редакцию 12.10.09.2010 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

Е.С. Агеева — канд. мед. наук, зав. кафедрой фундаментальной медицины и гигиены ХГУ им. Н.Ф. Катанова (г. Абакан).

О.В. Штыгашева — д-р мед. наук, профессор, директор медико-психолого-социального института, зав. кафедрой внутренних болезней ХГУ им. Н.Ф. Катанова (г. Абакан).

В.М. Интышев — преподаватель медико-психолого-социального института ХГУ им. Н.Ф. Катанова (г. Абакан).

Н.Н. Буторин — канд. мед. наук, старший преподаватель медико-психолого-социального института ХГУ им. Н.Ф. Катанова (г. Абакан).

В.В. Цуканов — д-р мед. наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (г. Красноярск).

Н.В. Рязанцева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Агеева Елизавета Сергеевна, тел.: (390-2) 34-27-20; факс: (390-2) 22-21-72, e-mail: Ageevaeliz@rambler.ru