

УДК: 616.36-002.5-085

Нарушения клеточного и гуморального иммунитета при язвенной болезни

Парахонский А.П.

В статье изложено современное представление о состоянии иммунологической реактивности при язвенной болезни. Показана роль иммунологических нарушений в развитии её клинических проявлений. Рассмотрены взаимодействия различных звеньев иммунной системы, соотношение специфического иммунитета и естественной защиты организма при язвенной болезни. Установлено, что у больных наблюдаются разнообразные нарушения иммунологической реактивности. Нарушения иммунологической реактивности наблюдаются в стадии обострения и сохраняются при ремиссии заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь, иммунная система, иммунодефицит, иммунодиагностические критерии, лимфоцит, иммуноглобулины, гранулоцит нейтрофильный.

Disorders of cellular and humoral immunity ulcer diseases

Parakhonsky A.P.

The article deals with contemporary ideas on the state of immunological reactivity under ulcer disease. The role of immune disturbances in the development of clinical manifestations of ulcer disease is shown. Interrelations of different links of the immune system, correlations between specific immunity and natural protection of the organism are considered. Found that patients observed a variety of disorders immunological reactivity. Violations of the immunological reactivity observed in the acute stage and remain in remission.

Key words: ulcer disease, immune system, immunodeficiency, immunodiagnostics criteria, lymphocytes, immunoglobulins, neutrophilic granulocyte.

Введение

В настоящее время большинством исследователей признаётся роль иммунной системы в патогенезе язвенной болезни (ЯБ), но результаты изучения функционального состояния системы иммунитета при этом заболевании доста-

точно противоречивы [1, 2, 4, 6, 7], что не позволяет раскрыть истинную глубину и характер иммунологических расстройств.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось изучение структуры дисбаланса в иммунной системе при язвенной болезни (ЯБ) и выявление иммунодиагностических критериев, позволяющих контролировать возникновение ЯБ и её рецидивов.

Материал и методы

Клинико-иммунологические исследования проведены у 55 пациентов, страдающих ЯБ, распределившихся по возрасту и полу следующим образом: 30 женщин и 25 мужчин в возрасте от 21 до 59 лет. Иммунологическими и цитохимическими методами обследовано 55 больных ЯБ. Контрольную группу составили 23 практически здоровых добровольца (13 женщин и 10 мужчин) той же возрастной категории.

Диагноз ЯБ устанавливали на основании клинико-эндоскопического исследования. Язвенный дефект был обнаружен в 100 % случаев: дефект в слизистой оболочке желудка у 12 и дефект в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у 43 больных. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) язвы были подразделены на малые (до 0,5 см), средние (0,5—3,0 см) и большие (более 3,0 см). Анализируя язвенный анамнез и сопоставив его с клинической картиной и данными ЭГДС, все обследуемые были подразделены на четыре группы:

- I группа (контроль) — здоровые добровольцы (n = 23).
- II группа (лёгкая форма ЯБ) — больные с язвой малых размеров и длительностью язвенного анамнеза до 1 года. Отсутствовали патологические изменения со стороны других органов желудочно-кишечного тракта, не менялось и общее состояние больных (n = 16).
- III группа (средняя форма тяжести ЯБ) — больные с длительностью язвенного анамнеза до 10 лет и частыми обострениями (2—3 раза в год), продолжающимися 4—6 недель. При ЭГДС — язвы различной величины, дно покрыто слоем фибрина, воспалительные изменения гастродуоденальной слизистой оболочки (отёк, эрозии). В период обострения наблюдались изменения других органов желудочно-кишечного тракта (дискинезия жёлчных путей, кишечника, перихолецистит и др.) и общего состояния больных (снижение массы тела, астенизация) (n = 24).
- IV группа (тяжёлая форма ЯБ) — больные с язвенным дефектом больших размеров и различными изменениями гастродуоденальной слизистой обо-

лочки (воспаление, атрофия, рубцы, деформации) или развитием осложнения (пенетрация, перфорация, кровотечение, стеноз привратника, малигнизация) и длительностью язвенного анамнеза свыше 10 лет или с хроническим течением заболевания с чередованием обострений и неполных ремиссий (n = 15).

Изучение иммунного статуса включало анализ лейкограммы венозной крови, показателей клеточного, гуморального иммунитета и системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Общее количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов изучено методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» [3]. Определены уровни CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов, CD8+ Т-киллеров/цитотоксических лимфоцитов с вычислением иммунорегуляторного коэффициента CD4+/CD8+, а также CD16+ NK-клеток, CD19+ В-лимфоцитов. Количественное определение основных классов иммуноглобулинов А, М, G проводили методом простой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических антисывороток по Манчини (1964).

Проведено расширенное изучение состояния системы НГ [2]. Их рецепторный аппарат исследовался иммунофлюоресцентным методом с использованием панели моноклональных антител (ЛТ11, ЛТ95, ЛНК16), контролирующей соответственно экспрессию рецепторов адгезии, апоптоза и цитолиза (А.В. Филатов в модификации И.В. Нестеровой и соавт., 1996). Оценка фагоцитарной активности НГ в тесте бактериального фагоцитоза со *Staphylococcus aureus* штамм 209 с установлением степени завершенности проводилась по И.В. Нестеровой (1988). При этом определяли фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) — оценивали функциональную способность поглощения бактериального антигена (БАГ) с массой 500 Д и более активными нейтрофилами; по индексу переваривания (ИП), проценту переваривания (ПН) судили о переваривающей функции НГ и завершенности процесса фагоцитоза; по интегральному показателю переваривающей активности (ИППА) — об общем потенциале бактерицидной активности системы НГ. Состояние компонентов микробицидной системы НГ оценивали комплексно. Об активности кислородзависимой микробицидной системы НГ судили по уровню среднего цитохимического индекса (СЦИ) в спонтанном НСТ-тесте (НСТ-сп), а также по проценту формазанпозитивных клеток (% ФПК) (И.В. Нестерова, 1980).

Кроме того, тестировали активность щелочной фосфатазы (ЩФ) по М.Г. Шубичу в модификации И.В. Нестеровой (1976); миелопероксидазы (МП) по Sato (1928) и хлорацетат-ASD-эстеразы (ХА) по И.В. Нестеровой (1989), уровень катионных белков (КБ) или дефенсинов по В.М. Пигаревскому (1979). Проводилась оценка работы НГ в функциональном нагрузочном тесте *in vitro* - стимулированный НСТ-тест с выведением коэффициента мобилизации (И.В.

Нестерова, 1980). Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Степень иммунологических расстройств оценивалась по методу полуторасигмальных отклонений. Допустимые колебания показателя расценивались как $M \pm 1,5\delta$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у 98, 22 % обследованных пациентов в стадии обострения ЯБ имеют место комбинированные поражения иммунной системы в разнообразных сочетаниях. При этом у 26, 78 % больных наблюдалось поражение клеточного, гуморального звена иммунитета и системы НГ; у 57, 14 % — клеточного звена иммунитета и системы НГ; у 12, 5 % — гуморального звена и системы НГ; у 1, 78 % — клеточного и гуморального звена иммунитета. Изолированное повреждение Т-клеточного звена имело место в 1, 78 % случаев. Изолированных нарушений со стороны системы НГ и гуморального звена не выявлено.

Сопоставительный анализ показателей, характеризующих состояние иммунной системы, и клинико-anamнестических данных у лиц из различных клинических групп убедительно продемонстрировал, что выявленные особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета не зависят от длительности язвенного анамнеза и размеров дефекта гастродуоденальной слизистой оболочки, что подтверждается и литературными данными [5, 7].

Так, установлено, что при обострении ЯБ наблюдается уменьшение (рисунок 1) абсолютного числа CD4+ Т-клеток ($284, 4 \pm 4, 6$ против $512, 1 \pm 8, 8$ в контроле) ($p < 0, 05$), повышение содержания CD8+ Т-клеток ($582, 7 \pm 9, 3$ против $371, 5 \pm 6, 3$ в контроле) ($p < 0, 05$), депрессия иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ — $0, 48 \pm 0, 03$ против $1, 67 \pm 0, 05$ в контроле ($p < 0, 001$). Достоверных изменений количества CD3+ клеток у обследованных пациентов не наблюдалось. Рядом исследователей также установлено снижение Т-хелперов с параллельным ростом числа Т-супрессоров [1, 8, 10]. Уменьшение количества CD4+ клеток связано со скоплением лимфоцитов в очаге поражения. По мнению других авторов, выраженная лимфоцитарная инфильтрация гастродуоденальной зоны наблюдалась при инфицировании *Helicobacter pylori* [8, 10].

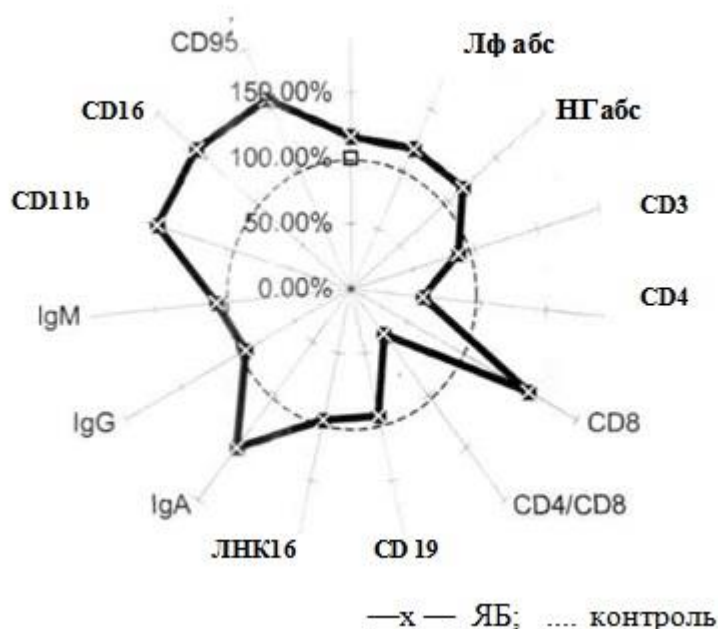


Рисунок 1 — Иммунный статус (клеточный, гуморальный иммунитет и количество нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии, цитолиза, апоптоза) больных при обострении язвенной болезни

L — количество лейкоцитов в периферической крови; Лф — абсолютное количество лимфоцитов; CD3 — абсолютное количество Т-лимфоцитов; CD4 — абсолютное количество Т-хелперов/индукторов; CD8 — абсолютное количество Т — киллеров/цитотоксических лимфоцитов; CD4/CD8 — иммунорегуляторный коэффициент; CD19 — абсолютное количество В-лимфоцитов; ЛНК16 — абсолютное количество NK-клеток; CD11b — абсолютное количество нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии; CD16 — абсолютное количество нейтрофилов, экспрессирующих цитотоксические рецепторы; CD95 — абсолютное количество нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы апоптоза; IgA — концентрация иммуноглобулина А в крови (мг %); IgG — концентрация иммуноглобулина G в крови (мг %); IgM — концентрация иммуноглобулина M в крови (мг %).

Повышение абсолютного числа CD8+ клеток, по нашему мнению и данным других исследователей [5, 6], связано с наличием в зоне язвенного дефекта значительного количества некротических масс и микроорганизмов, которые могут вести в дальнейшем к сенсибилизации организма и развитию ряда иммунопатологических реакций. Уровень CD16+ и CD19+ клеток у больных ЯБ сохранялся в пределах нормальных величин и не отличался от контроля.

При исследовании гуморального звена иммунитета у больных ЯБ в стадии обострения отмечено повышение уровня IgA (246, 1 ± 6, 7 мг % против 156, 9 ± 6, 4 мг % в контроле) (p < 0, 05), при нормальном содержании IgG и IgM. Некоторые авторы указывали на подобные изменения, хотя следует отметить, что в литературе имеются разноречивые данные, которые свидетельствуют как об увеличении, так и о снижении показателей гуморального иммунитета, а также о

возможной разнонаправленности их изменений. В то же время, существует мнение о том, что повышение уровня сывороточного IgA — свидетельство имеющегося хронического воспалительного процесса. Повышение уровня специфических IgA при хламидийной инфекции, например, считается классическим признаком наличия хронического хламидиоза.

В настоящее время выдвинуто несколько гипотез, объясняющих изменения показателей гуморального иммунитета при язвенной болезни. Это и нарушение защитного барьера слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с поступлением в кровь пищевых антигенов и ответной секрецией иммуноглобулинов, и наличие в дне пептической язвы некротических масс, приобретающих свойства чужеродных антигенов [6]. Большое значение придают присутствию большого количества *Helicobacter pylori*, ведущему к наработке соответствующих уровней специфических IgG и IgM-антител в слизистой оболочке, титр которых нарастает в период обострения болезни [5, 11]. Наиболее выраженные изменения в иммунной системе отмечены на уровне реакций, направленных против антигена слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. О наличии аутоиммунного процесса свидетельствует повышение уровня противотканевых антител. Длительное антигенное воздействие из очага язвенного поражения индуцирует развитие аутоиммунного процесса, который прогрессирует при дефектах в работе иммунорегуляторных клеток. Увеличение содержания IgA и абсолютного числа CD8⁺ Т-клеток, характерно для так называемой «открытой язвы» и связано с хроническим воспалительным процессом в слизистой оболочке вокруг дефекта.

Комплексная оценка состояния системы НГ позволила установить определённые закономерности. Установлен факт количественного прироста (в 1, 5 раза) НГ, экспрессирующих CD11b, CD16 и CD95 рецепторы при обострении ЯБ, что не зависело от тяжести заболевания. В то же время одновременно наблюдалось (рисунок 2) ослабление процессов фагоцитоза, и переваривающей активности НГ. При сопоставительном анализе этих показателей по клиническим группам сравнения установлено, что при лёгкой форме ЯБ фагоцитарная активность НГ не отличалась от уровня здорового контроля — $59,0 \pm 3,01$ % против $62,0 \pm 3,06$ % в контроле ($p > 0,05$), хотя интенсивность и завершённость фагоцитоза статистически достоверно снижались (рисунок 3).

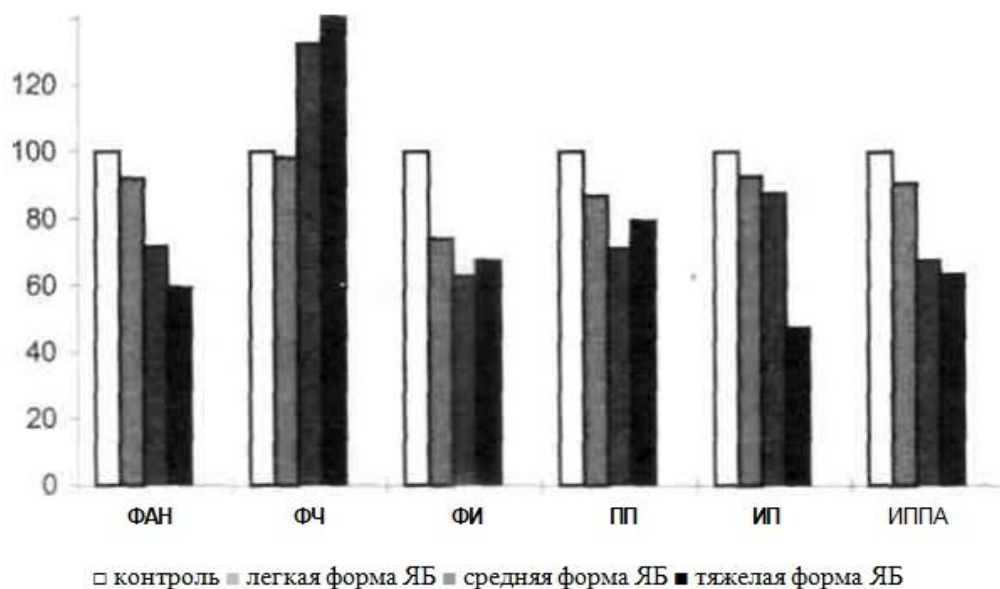


Рисунок 2 — Динамика показателей фагоцитарной и переваривающей способности нейтрофилов при обострении ЯБ в зависимости от тяжести заболевания
 ФАН — процент активно фагоцитирующих нейтрофилов; ФЧ — фагоцитарное число; ФИ — фагоцитарный индекс; ПП — процент переваривания; ИП — индекс переваривания; ИППА — интегральный показатель переваривающей активности.

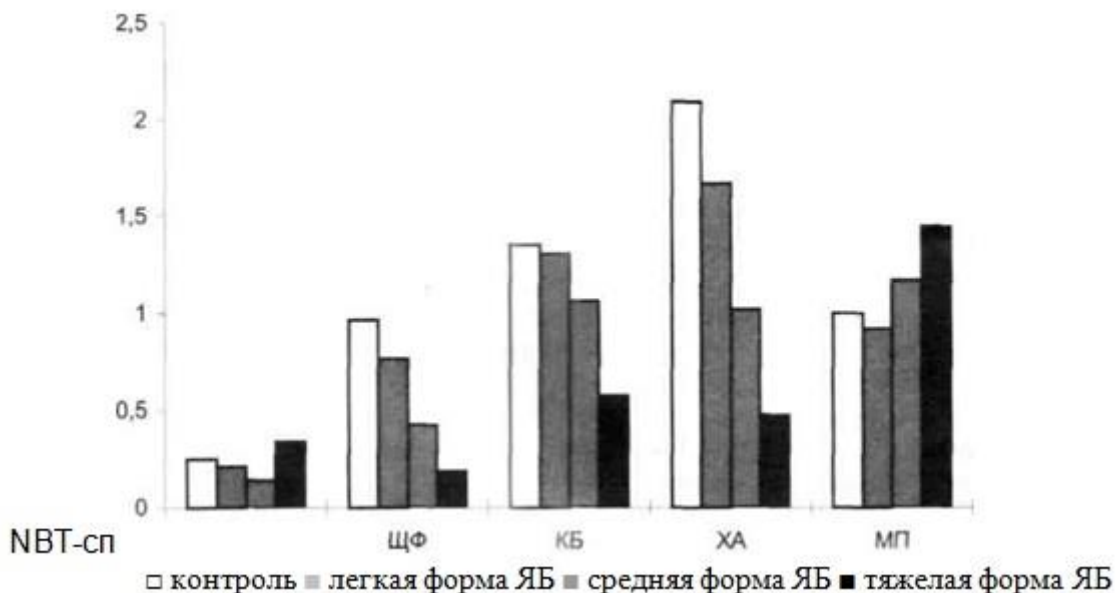


Рисунок 3 — Динамика изменений активности микробицидной системы НГ в зависимости от тяжести ЯБ
 NBT-сп — спонтанный НСТ-тест; КБ — катионный белок; ХА — хлорацетат-ASD-эстераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; МП — миелопероксидаза.

Сохранение ФАН на уровне контроля в данной группе было сопряжено с активацией процессов кислородного метаболизма (КМ) — в НГ он достоверно увеличивался в 2 раза ($p > 0, 01$).

Достоверное уменьшение количества активно фагоцитирующих НГ в группе пациентов со средней формой тяжести ЯБ — $44, 3 \pm 2, 80$ % против $62, 0 \pm 3, 06$ % в контроле ($p < 0, 05$) — коррелировала с достоверным снижением процента переваривающей активности НГ — $47, 7 \pm 3, 08$ против $7, 2 \pm 3, 01$ в контроле ($p < 0, 05$). У больных с тяжёлым течением ЯБ отмечено наиболее выраженное снижение ФАН — $36, 8 \pm 3, 02$ % против $2, 0 \pm 3, 06$ % в контроле ($p < 0, 001$), увеличение захвата БАГ — $8, 93 \pm 0, 31$ против $6, 35 \pm 0, 35$ в контроле ($p < 0, 05$), снижение ИППА — $70, 3 \pm 2, 98$ против $110, 8 \pm 2, 83$ в контроле ($p < 0, 001$) и уменьшение КМ — $0, 73 \pm 0, 03$ против $1, 51 \pm 0, 02$ в контроле ($p < 0, 05$). Степень выраженности количественного дефицита активно фагоцитирующих НГ, ИП и ИППА была прямо пропорциональна усугублению тяжести проявлений ЯБ. Умеренное увеличение захвата БАГ НГ на фоне количественной недостаточности активно фагоцитирующих НГ, нарушение процессов киллинга микробов, является прогностически неблагоприятным признаком течения ЯБ: чем тяжелее клинически проявления, тем глубже упомянутые повреждения в системе НГ.

Исследование активности кислородзависимой микробицидной системы НГ в спонтанном НСТ-тесте (таблица 1) показало, что при лёгкой форме ЯБ уровень СЦИ и % ФНК в спонтанном НСТ-тесте не отличался от уровня здорового контроля.

Таблица 1 — Активность кислородзависимой микробицидной системы НГ в спонтанном НСТ-тесте

Группы		НСТ-сп ($M \pm m$)		НСТ-сп г ($M \pm m$)		КМ ($M \pm m$)
		СЦИ	% ФПК	СЦИ	% ФПК	
I группа (контроль) (n = 23)		$0, 25 \pm 0, 01$	$11, 6 \pm 0, 58$	$0, 38 \pm 0, 03$	$17, 5 \pm 0, 52$	$1, 51 \pm 0, 02$
II группа (лёгкая форма ЯБ) (n=34)		$0, 21 \pm 0, 02$	$10, 7 \pm 0, 46$	$0, 69 \pm 0, 02^{**}$	$35, 3 \pm 0, 66^{**}$	$3, 3 \pm 0, 01^{**}$
III группа (средняя форма ЯБ) (n = 34)	63, 7 %	$0, 23 \pm 0, 06$	$12, 02 \pm 0, 49$	$0, 33 \pm 0, 02$	$20, 4 \pm 0, 63$	$1, 7 \pm 0, 02$
	36, 3 %	$0, 06 \pm 0, 01^{**}$	$4, 5 \pm 0, 54^*$	$0, 1 \pm 0, 03$	$9, 83 \pm 0, 58$	$2, 2 \pm 0, 03$
IV группа (тяжёлая форма ЯБ) (n = 15)	53, 4 %	$0, 49 \pm 0, 02^*$	$15, 8 \pm 0, 59$	$0, 47 \pm 0, 03$	$14, 6 \pm 0, 48$	$0, 86 \pm 0, 02$
	46, 6 %	$0, 19 \pm 0, 03$	$8, 9 \pm 0, 60$	$0, 08 \pm 0, 01^{**}$	$6, 4 \pm 0, 56$	$0, 73 \pm 0, 02^*$

Примечание: * — $p < 0, 05$; ** — $p < 0, 01$

У больных со средней формой тяжести ЯБ в 63, 7 % случаев НСТ-сп остаётся в пределах контрольных значений, а в 36, 3 % случаев имеется снижение СЦИ НСТ-сп менее 0, 10. При тяжёлом течении ЯБ в 53, 4 % случаев уровень СТ-сп в 2 раза достоверно превышал контроль ($p < 0, 001$), а у 46, 6 % больных был в пределах нормы. Более углублённая оценка микробицидной системы у больных ЯБ показала, что уровень активности ЩФ зависел от тяжести течения ЯБ. У больных с лёгкой формой ЯБ активность фермента находилась в пределах полуторасигмальной зоны контроля. В группе со средней тяжестью ЯБ активность ЩФ значительно снижалась ($p < 0, 05$), а в группе с тяжёлым течением ЯБ — была наиболее низкой ($p < 0, 001$). Активность МП в различных группах больных с ЯБ значительно различалась. Так, активность фермента не отличалась от уровня контроля у больных с лёгкой формой ЯБ и нарастала в прямой зависимости от тяжести ЯБ ($p < 0, 05$). Достоверных отличий от нормы в активности ХА у больных лёгкой формой ЯБ не выявлено, тогда как при средней и тяжёлой форме течения уровень активности ХА был в 2—3 раза ниже контрольных значений ($p < 0, 001$). Уровень КБ у больных ЯБ зависел от тяжести течения заболевания, так при лёгкой форм уровень КБ достоверно не отличался от уровня контроля, при средней степени тяжести ЯБ 50 % больных, находился в пределах контроля, других 50 % был достоверно ниже контроля ($p < 0, 05$). По мере дальнейшего ухудшения стояния больных, а именно, при развитии осложнений, уровень КБ достоверно снижался более чем в 2 раза от уровня контроля.

При даче дополнительной антигенной нагрузки *in vitro* в функциональном нагрузочном тесте — стимулированный НСТ-тест — отмечено, что при лёгкой форме ЯБ сохраняются высокие адаптационные возможности НГ к мобилизации резервной активности оксидазных систем, что выражается в увеличении КМ до $3, 3 \pm 0, 01$, то есть в 2 раза выше контрольных параметров. При средней форме тяжести ЯБ отсутствует адекватный ответ со стороны НГ на имеющийся патологический процесс — у 63, 7 % пациентов КМ равен $1, 7 \pm 0, 02$, при этом 36, 3 % этой категории больных сохраняют умеренную способность к мобилизации резервной активности оксидазных систем. Тяжёлая форма ЯБ сопровождается срывом адаптации мобилизационных возможностей, вплоть до блокады и угнетения в 1, 75—2 раза ответа оксидазных систем на дополнительные АГ стимулы.

Таким образом, лёгкая форма ЯБ характеризуется сохранностью функционирования системы НГ, болезнь средней тяжести сопровождается достоверно выявляемыми множественными дефектами фагоцитарной активности, дефицитом компонентов микробицидной системы при относительно сохранённых, хотя и значимо сниженных, адаптационных возможностях оксидазных систем НГ, обострение тяжёлой формы ЯБ протекает на фоне глубоких множественных

дефектов фагоцитарной активности, выраженном дефиците активности компонентов микробицидной системы, срыве адаптации мобилизационных возможностей оксидазных систем НГ. Приведенные выше данные позволяют сделать предположение о том, что при обострении ЯБ наиболее значимую роль в хронизации процесса и развитии осложнений играет дефектность функционирования системы НГ.

Выводы

Пациенты, страдающие ЯБ, в стадии обострения в 98, 22 % случаев имеют в той или иной степени выраженную комбинированную недостаточность иммунной системы. Комбинированность поражений поливалентна: 57, 14 % — Т-клеточного звена иммунитета и системы НГ; 26, 78 % — Т-клеточного и гуморального звена и системы НГ; 12, 5 % — гуморального звена иммунитета и системы НГ, 1, 78 % — Т-клеточного и гуморального звена иммунитета.

Установлено, что выявленные в процессе исследования пациентов с обострением ЯБ дефекты Т-клеточного иммунитета в виде снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов, повышения CD8+ Т-лимфоцитов, инверсии иммунорегуляторного индекса, а также изменения со стороны гуморального иммунитета, характеризующиеся увеличением концентрации сывороточного IgA, не зависят от длительности язвенного анамнеза, размеров дефекта гастродуоденальной слизистой оболочки, а, следовательно, и от тяжести болезни. Подобные изменения характерны, по-видимому, для «открытой язвы» на фоне длительно существующего воспалительного процесса в слизистой оболочке, что было эндоскопически подтверждено наличием хронических эзофагитов, гастритов, бульбитов.

Комплексное расширенное изучение системы НГ при ЯБ убедительно продемонстрировало мультиформный характер дефектов её функционирования, что, по нашему мнению, играет большую роль в патогенезе болезни. Изменения имеют разнообразный характер: с одной стороны, имеет место усиление экспрессии CD11b, CD16, CD95 рецепторов и сохранение на нормальном или повышенном уровне захвата БАГ; с другой стороны, наблюдается количественная недостаточность активно фагоцитирующих НГ, депрессирование процессов переваривания, сопряжённое с дискордантностью работы микробицидной системы, в частности, дефицитом таких её компонентов, как ЩФ, КБ, ХА, и активацией МП и оксидазной микробицидной системы. При этом выраженность дефектности функционирования НГ прямо пропорциональна тяжести ЯБ — чем тяжелее повреждение системы НГ, тем тяжелее проявления ЯБ.

В качестве иммунодиагностических критериев, позволяющих контролиро-

вать течение ЯБ, прогнозировать исход заболевания и возможность возникновения рецидивов, можно использовать с высокой степенью достоверности тестирование фагоцитарной активности НГ, состояния микробицидных систем НГ, функциональные нагрузочные тесты для НГ *in vitro*.

Обнаруживаемые при ЯБ комбинированные дефекты иммунной системы в виде Т-клеточного дефицита и повреждений в системе НГ требуют разработки в дальнейшем программных методов иммунокорректирующей терапии для данной категории больных.

Литература

1. Дубцова Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 6—13.
2. Кондрашова Э.А. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Э.А. Кондрашова, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова, А.Ю. Барановский, А.С. Кондрашин // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 4. — С. 5—10.
3. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Комплексное трёхуровневое исследование иммунной системы с возможной диагностикой иммунодефицитных состояний при различной патологии // Методические рекомендации № 96/11. — Краснодар. — 1996. — 24 с.
4. Парахонский А.П. Связь иммунных механизмов с клиническими проявлениями язвенной болезни // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 7 — С. 48—49.
5. Парахонский А.П. Особенности хеликобактерной инфицированности / В сб.: В мире научных открытий. Мат-лы VI Международной научно-практической конференции. Научные труды (29.12.), (Центр научной мысли, Таганрог). — Москва: «Спутник+», 2013. — С. 47—51.
6. Передерий В.Г. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. — Киев: Б.И., 2003. — 256 с.
7. Царегородцева Т.М. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина, Т.И. Серова, Г.Н. Соколова, Г.Н. Якимчук // Тер. архив. — 2003. — № 2. — С. 7—10.
8. Циммерман Я.С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 80—84.
9. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь, ассоциированная с *Helicobacter pylori* инфекцией: вопросы этиологии, патогенеза, принципы лечения. — Пермь: ПГМА, 2006. — 66 с.
10. Шаробаро В.И. Определение субпопуляционного состава клеток иммунной системы больных с язвой двенадцатиперстной кишки / В.И. Шаробаро, Р.С. Бога-

чев, А.С. Соловьев // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 6. — С. 49—54.

11. Thoreson A. Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal ulcer patients / A. Thoreson, N. Nosseini, A. Svannerhelm // *Helicobacter*. — 2000. Vol. 5. — P. 69—78.

Literature

1. Dubcova E.A. Nekotorye immunologicheskie aspekty yazvoobrazovaniya // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*. — 2002. — № 4. — С. 6—13.

2. Kondrashova E'.A. Xronicheskij gastrit i yazvennaya bolezn' / E'.A. Kondrashova, N.M. Kalinina, N.I. Davydova, A.Yu. Baranovskij, A.S. Kondrashin // *Citokiny i vospalenie*. — 2002. — № 4. — S. 5—10.

3. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A. Kompleksnoe trjohurovnevoe issledovanie immunnoj sistemy s vozmozhnoj diagnostikoj immunodeficitnyh sostojanij pri razlichnoj patologii // *Metodicheskie rekomendacii № 96/11*. — Krasnodar. — 1996. — 24 s.

4. Paraxonskij A.P. Svyaz' immunnyx mexanizmov s klinicheskimi proyavleniyami yazvennoj bolezn' // *Fundamental'nye issledovaniya*. — 2005. — № 7 — S. 48—49.

5. Paraxonskij A.P. Osobennosti xelikobakternoj inficirovannosti / V sb.: V mire nauchnyx otkrytij. Mat-ly VI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Nauchnye trudy (29.12.), (Centr nauchnoj mysli, Taganrog). — Moskva: «Sputnik+», 2013. — S. 47—51.

6. Perederij V.G. Yazvennaya bolezn': proshloe, nastoyashhee, budushhee / V.G. Perederij, S.M. Tkach, S.V. Skopichenko. — Kiev: B.I., 2003. — 256 s.

7. Caregorodceva T.M. Interlejkiny pri xronicheskix zabolevaniyax organov pishhevareniya / T.M. Caregorodceva, M.M. Zotina, T.I. Serova, G.N. Sokolova, G.N. Yakimchuk // *Ter. arxiv*. — 2003. — № 2. — S. 7—10.

8. Cimmerman Ya.S. Sostoyanie immunnoj sistemy u bol'nyx yazvennoj bolezn'yu dvenadcatiperstnoj kishki i vliyanie na nee sovremennoj terapii i immunomoduliruyushhix sredstv / Ya.S. Cimmerman, E.N. Mixaleva // *Klin. medicina*. — 2003. — № 1. — S. 80—84.

9. Cimmerman Ya.S. Yazvennaya bolezn', associirovannaya s *Helicobacter pylori* infekciej: voprosy e'tiologii, patogenez, principy lecheniya. — Perm': PGMA, 2006. — 66 s.

10. Sharobaro V.I. Opredelenie subpopulyacionnogo sostava kletok immunnoj sistemy bol'nyx s yazvoj dvenadcatiperstnoj kishki / V.I. Sharobaro, R.S. Bogachev, A.S. Solov'ev // *Ros. zhurn. gastroe'nter., gepatol., koloproktol.* — 1999. — № 6. — S. 49—54.

11. Thoreson A. Different *Helicobacter pylori* strains colonize the antral and duodenal ulcer patients / A. Thoreson, N. Nosseini, A. Svannerhelm // *Helicobacter*. — 2000. Vol. 5. — P. 69—78.