

МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

Матвеева Л.В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Резюме. Развитию и хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка может способствовать персистенция в организме ряда микроорганизмов — *Helicobacter (H.) pylori*, *Staphylococcus (S.) aureus*, *Candida species (spp.)*, *Herpesvirus* и других. Многими авторами признана важная роль Т-хелперов (Th) 1 типа и регуляторных Т-клеток в гастритическом процессе, значение цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) до сих пор уточняется. В данном обзоре представлен анализ имеющихся научных сведений об индукционных механизмах клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в слизистой желудка. Бактерии в зависимости от плотности популяции способны регулировать экспрессию генов, кодирующих синтез белковых факторов вирулентности, ускоряя адаптацию к меняющимся условиям среды. При рецепторном распознавании характерных для микроорганизмов структур — патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и сигналов опасности, поврежденных при стрессе или под влиянием инфекта клеточных структур (DAMPs), активируются транскрипционные факторы, что приводит к продукции ранних провоспалительных интерлейкинов (IL), интерферонов (IFN) I типа и индукции иммунных реакций. Показано, что антигены *H. pylori* и *Candida spp.* способствуют инфильтрации слизистой желудка активированными CD8⁺ ЦТЛ, а герпесвирусы индуцируют значимое увеличение количества перфорин-позитивных (Pr⁺) CD8⁺ и CD16⁺ клеток, изменение фенотипа CD4⁺ лимфоцитов с приобретением прямой цитолитической активности.

Ключевые слова: Т-лимфоцит, клеточная цитотоксичность, интерлейкин, интерферон, *Helicobacter pylori*, герпесвирус, *Candida*

MECHANISMS OF CELLULAR CYTOTOXICITY INDUCTION IN GASTRIC MUCOSAL INFLAMMATION

Matveeva L.V.

National Research State University of Mordovia, Saransk, Russian Federation

Abstract. Development and chronicity of inflammatory process in gastric mucosa may contribute to persistence of a number of microorganisms — *Helicobacter (H.) pylori*, *Staphylococcus (S.) aureus*, *Candida species (spp.)*, *Herpesvirus* and others in the host organism. Many authors have recognized an important role of T helper (Th) type 1 and regulatory T cells in involvement of gastritis, whereas importance of cytotoxic T lymphocytes (CTLs) is still to be confirmed. This review presents analysis of available scientific data about

Адрес для переписки:

Матвеева Любовь Васильевна
Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва»
430032, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Ульянова, 26а.
Тел.: 8 (8342) 35-25-16.
Факс: 8 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Address for correspondence:

Matveeva Lyubov V.
Medical Institute, National Research State University
of Mordovia
430032, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Ulyanov str., 26a.
Phone: 7 (8342) 35-25-16.
Fax: 7 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Образец цитирования:

Л.В. Матвеева «Механизмы индукции клеточной
цитотоксичности при воспалительном процессе
в слизистой оболочке желудка» // Медицинская
иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 673–682.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-673-682

© Матвеева Л.В., 2017

For citation:

L.V. Matveeva “Mechanisms of cellular cytotoxicity induction
in gastric mucosal inflammation”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2017,
Vol. 19, no. 6, pp. 673–682.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-673-682

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-673-682

induction mechanisms of cellular cytotoxicity in inflammatory process affecting gastric mucosa. Bacterial populations, depending on their density, are able to regulate expression of genes encoding synthesis of protein virulence factors, thus accelerating adaptation for changing environmental conditions. Upon receptor-mediated recognition of characteristic microbial structures, i.e., pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and danger signals altered by stress, or cellular structures damaged by infectious pathogens (DAMPs), transcription factors are activated, thus leading to production of early pro-inflammatory interleukins (IL), interferons (IFN) type I and induction of immune responses. It is shown that the antigens of *H. pylori* and *Candida spp.* promote infiltration of mucosa gastric by activated CD8⁺CTLs, and *Herpesvirus* induce a significant increase in the number of perforin-positive (Pr⁺) CD8⁺ and CD16⁺ cells, phenotypic changes in CD4⁺lymphocytes, with acquisition of direct cytolytic activity.

Keywords: *T lymphocytes, cell cytotoxicity, interleukin, interferon, Helicobacter pylori, Herpesvirus, Candida*

Введение

Развитию воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) может способствовать персистенция в организме человека некоторых микроорганизмов, нарушающих баланс нормомикробиоценоза, иммуноцитокинную регуляцию и трофику тканей.

Согласно научным источникам [29, 34, 52, 68], в неизменной СОЖ наиболее распространены стрептококки, микрококки, вейлонеллы, актиномицеты, фузобактерии, нейссерии и др.

По данным ряда авторов [3, 28, 29], при обострении хронического гастрита в биоптате СОЖ преобладают стрептококки, стафилококки, *H. pylori*, *Escherichia coli* (*E. coli*), грибы рода *Candida*. Выявлено [29], что наличие *H. pylori* в СОЖ в условиях дисбиоза способствует появлению и/или увеличению количества условно патогенных *S. aureus*, стрептококков, грибов рода *Candida* и снижению уровня лактобацилл. Имеются исследования [62], которые выявили в микромицетах гены, специфические для *H. pylori*, и позволили рассматривать дрожжеподобные грибы в качестве их переносчиков [25].

Полученные собственные результаты согласуются с имеющимися научными данными. При нарастании стадии атрофии СОЖ происходит снижение частоты высеваемости актиномицетов, кишечной палочки с нормальной сахаролитической активностью, *H. pylori*, нейссерий, *S. epidermidis* – с сохранением повышенной встречаемости, увеличение высеваемости *Candida spp.*, *S. aureus*, стрептококков. То есть развитие и усиление дисбиотических изменений сопровождается увеличением распространенности и выраженности атрофического процесса в СОЖ на фоне активного воспаления [14, 18], что может способствовать мета- и дисплазии желудочного эпителия [9].

Рядом исследований [7, 19] установлено, что микст-инфекция *H. pylori* и представителей семейства *Herpesviridae* приводит к прогрессирующей деструкции СОЖ, создавая благоприятные условия для длительной персистенции других патогенных микроорганизмов.

Герпесвирусы могут оказывать цитопатическое действие на эпителиоциты ротоглотки, протоков

слюнных желез, желудочно-кишечного тракта, эндотелиоциты сосудов, CD3⁺, CD16⁺ лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, В-лимфоциты [2, 10]. Известны случаи острого гастрита, ассоциированного с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [4, 23]. По данным Г.В. Вольнец [4], у пациентов, имеющих ДНК ВЭБ в СОЖ, в 88,6% случаев диагностируется аутоиммунный гастрит. В исследовании А. Schetter и соавт. [61] выявлена ассоциация уровня антител к ядерному и капсидному антигенам ВЭБ с течением хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазией и дисплазией. Т.В. Авдеенко и соавт. [1] при заболеваниях желудка отмечали наличие антител к антигенам ВЭБ во всех случаях полной кишечной метаплазии и дисплазии 2-3 степени.

Таким образом, изменения нормобиоценоза желудка сопровождаются прямым и опосредованным повреждением клеток организма, развитием и хронизацией воспалительного процесса.

Многими авторами [15, 17, 22, 41, 49, 50, 60] признана важная роль Th1-типа и регуляторных Т-клеток в гастритическом процессе, значение ЦТЛ до сих пор уточняется.

Целью данного обзора стал анализ имеющихся научных сведений об индукционных механизмах клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в СОЖ с определением их патогенетической роли.

Распознавание молекулярных паттернов микробиоты желудка

Интересными представляются научные данные [27] о химической коммуникации у бактерий – Quorum Sensing (QS) – регуляции экспрессии генов бактерий, зависящей от плотности их популяции. Системы QS включают низкомолекулярные сигнальные молекулы, легко диффундирующие через клеточную стенку – аутоиндукторы (AI), и связывающиеся с ними регуляторные белки. При увеличении популяции бактерий AI накапливаются до порогового значения и взаимодействуют с регуляторными белками, что приводит к резкой индукции экспрессии определенных генов и способствует быстрой адаптации популяции к меняющимся условиям среды.

У грамотрицательных бактерий, в том числе *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, имеются QS системы, функционирующие с участием AI

N-ацил-гомосеринлактонов (АНЛ или AI-1). АНЛ взаимодействуют с регуляторными белками, содержащими 2 домена, способными связываться с AI и ДНК, функционируя как активатор транскрипции [27].

У грамположительных бактерий (*S. aureus*) при контроле вирулентности используются секретрируемые пептиды (AIP): линейные пептиды и пептиды с тиолактонным кольцом, распознаваемые специфическими рецепторами – сенсорными гистидин-киназами. Сенсорная киназа фосфорилируется, после чего фосфорильная группа переносится на белок-регулятор ответа, который связывается с ДНК и активирует транскрипцию гена-мишени. Так, стафилококки при низкой плотности популяции продуцируют белковые факторы, способствующие их адгезии и колонизации, при высокой плотности популяции – репрессируют синтез этих факторов, секретируют протеазы и токсины, что регулируется Agr QS системой (AIP и agrBDCA-оперон). У *S. aureus* функционирует и другая QS система – рибосомальный белок L2 (RAP) и цитоплазматический транскрипционный фактор (TRAP). Белок RAP стимулирует активацию РНК (RNA) TRAP в фосфорилированном состоянии. Вирулентность стафилококка может угнетаться RNA III inhibiting peptide (RIP) путем ингибирования фосфорилирования TRAP, как следствие синтеза РНК III, что приводит к подавлению синтеза токсинов [27].

По данным Е.И. Ивановой и соавт. [8], наибольший адгезивный потенциал по отношению к слизистым оболочкам проявляют грамотрицательные бактерии *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *E. coli*, что, вероятно, связано с наличием фимбриальных структур. При сравнении адгезивной активности разных видов стафилококков установлено, что *S. aureus* характеризуется более высокой скоростью адгезивного процесса. В единичных случаях наблюдалось резкое уменьшение адгезивной скорости *S. aureus* на фоне ассоциации с грибами рода *Candida*, что могло быть обусловлено конкуренцией за адгезируемый субстрат.

Известно [5, 30, 55], что при проникновении микроорганизма и рецепторном распознавании характерных для него структур – патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), и сигналов опасности поврежденных при стрессе или под влиянием инфекта клеточных структур (DAMPs) происходит передача внутриклеточных сигналов от рецепторов к транскрипционным факторам с активацией конкретных генов. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) специфичны к молекулярным паттернам определенных микроорганизмов: TLR1, TLR2, TLR6 – к PAMPs грамположительных бактерий, грибов, TLR4, TLR5 – к PAMPs грамотрицательных бактерий, TLR3, TLR7, TLR8 – к дву- и односпи-

ральной РНК вирусов, TLR9 – к участкам ДНК с неметилированными последовательностями цитидин-фосфат гуанозина (CpG), характерными для бактерий и вирусов. С-лектиновые рецепторы миелоидных клеток (маннозный, DC-SIGN, дектин-1, дектин-2) специфичны к маннозе, фукозе, глюкозе, N-ацетилглюкозамину бактерий, β -глюкану грибов и обеспечивают их поглощение [30, 44, 55]. Рецепторы-мусорщики (Scavenger receptor (SR)-1, SR-2) распознают липопротеины, липотейхоевые кислоты стафилококков, липополисахарид (ЛПС) нейссерий, NOD (nucleotide binding oligomerization domain)-like receptor (NLRC1, NLRC2) – пептидогликаны, NLRP3 – АТФ, ЛПС, поступившие в цитозоль после фагоцитоза и расщепления микроорганизмов. В цитозоле могут присутствовать рецепторы – RIG (retinoic acid inducible gene I)-like receptors (RLR) – RIG-I и melanoma-differentiation-associated proteins 5 (MDA5), распознающие вирусные и бактериальные РНК [30, 45, 55]. Мембранные и внутриклеточные рецепторы, участвующие в распознавании молекулярных паттернов микроорганизмов желудка, отражены в таблицах 1 и 2.

DAMPs – белки теплового шока (heat shock proteins (HSP) 22, 60, 70, 72, гликопротеин 96), амфотерин (high-mobility group proteins B1, HMGB1), протеогликан, РНК, рибонуклеопротеин, ДНК – могут повышать биологическую активность PAMPs, в частности ЛПС, способствуют рецепторному распознаванию нуклеиновых кислот вирусов, бактерий [30, 44, 59].

Итогом распознавания PAMPs и DAMPs рецепторным аппаратом клеток, активации транскрипционных факторов является продукция ранних провоспалительных IL, TNF α , IFN I типа, молекул адгезии, металлопротеиназ, циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы [30, 44, 45, 55, 59] и, как следствие, индукция хемотаксиса нейтрофилов, а затем и моноцитов, лимфоцитов в очаг гастритического процесса.

Установлено, что *S. aureus* способен специфически связываться с ингибирующим рецептором PIR-B (paired immunoglobulin-like receptor B) и подавлять воспалительный ответ, опосредованный TLR. Наоборот, у PIR-B-дефицитных макрофагов при адгезии стафилококков развивается сильная провоспалительная реакция [5]. У *S. aureus* имеется ряд механизмов ускользания от иммунного распознавания: нейтрализация компонентов системы комплемента (C1q, C3b и др.); блокада хемотаксиса нейтрофилов путем связывания ингибирующим белком рецепторов к C5a и формилпептиду; конвертация плазминогена в плазмин под действием стафилокиназы, приводящая к разрушению IgG и C3b на поверхности бактерий и блокаде опсонизации фагоцитов. В свою очередь, протеин А *S. aureus*, связываясь с рецептором к туморнекротизирующему

ТАБЛИЦА 1. МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ МИКРООРГАНИЗМОВ ЖЕЛУДКА [30, 44, 55]

TABLE 1. MEMBRANE RECEPTORS, RECOGNITIZING MOLECULAR PATTERNS OF GASTRIC MICROORGANISMS [30, 44, 55]

Рецептор Receptor	PAMPs	Сигнальный путь Signalling Pathway
TLR1 + TLR2	Триацил-липопротеины, пептидогликан, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, порин, зимозан Triacylated lipoproteins, peptidoglycan (PGN), teichoic and lipoteichoic acid, porin, zimosan	TIRAP-MyD88-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B*
TLR2 + TLR6	Диацил-липопротеины, пептидогликан, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, порин, зимозан Diacylated lipoproteins, PGN, teichoic and lipoteichoic acid, porin, zimosan	TIRAP-MyD88-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B
TLR3	Двуспиральная РНК Doublestranded (ds) RNA	TRIF-TRAF3-TBK1/IKK ϵ -IRF3 TRIF-RIP1-IKK α / β -NF- κ B**
TLR4	Липополисахарид (ЛПС), липотейхоевые кислоты, пили Lipopolysaccharide (LPS), lipoteichoic acid, pili	TIRAP/MyD88/TRIF/TRAM-TRAF3/6-TBK1/IKK α / β -IRF3/NF- κ B***
TLR5	Флагеллин Flagellin	MyD88-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B
TLR7, TLR8	Односпиральная РНК вируса Singlestranded RNA viruses	MyD88-IRAK-TRAF6-IKK α -IRF7**** MyD88-IRAK-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B
TLR9	ДНК с неметилованными CpG-тандемами Unmethylated CpG-rich DNA	MyD88-IRAK-TRAF6-IKK α -IRF7 MyD88-IRAK-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B
Маннозный Mannoses	Манноза, глюкоза, N-ацетилглюкозамин Mannosa, glukosa, N-acetylglucosamine	FcR γ -Syk-PLC γ -CARD9-IKK α / β -NF- κ B FcR γ -Syk-PLC γ -Calcineurin-NFAT*****
DC-SIGN	Манноза, фукоза Mannose, fucose	LSP1-Ras/Raf-1-NF- κ B*****
Дектин-1 Dectin-1	β-глюкан β -Glucan	Syk-PLC γ -CARD9-IKK α / β -NF- κ B Syk-PLC γ -Calcineurin-NFAT
Дектин-2 Dectin-2	Манноза, α-маннан Mannose, α -mannan	FcR γ -Syk-PLC γ -CARD9-IKK α / β -NF- κ B FcR γ -Syk-PLC γ -Calcineurin-NFAT
SR-1, SR-2	Липопептиды, ЛПС, липотейхоевые кислоты Lipopetptides, LPS, lipoteichoic acid	MyD88-TRAF6-IKK α / β -NF- κ B

Примечание. * TIRAP – TIR-доменсодержащий адаптерный протеин, MyD88 – белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа, TRAF – TNF рецептор-ассоциированный фактор, IKK – I κ B киназа, ** TRIF – TIR-доменсодержащий адаптерный белок, индуцирующий интерферон- β , TBK1 – TANK (член TRAF семейства, ассоциированный с NF- κ B активатором)-связывающая киназа 1, IRF – интерферон-регулирующий фактор, RIP – взаимодействующий с рецептором белок, *** TRAM – TRIF-связанная адаптерная молекула

Note. * TIRAP – TIR domain-containing adapter protein, MyD88 – myeloid differentiation primary response protein 88, TRAF – TNF receptor-associated factor, IKK – I κ B kinase protein kinases;

** TRIF – TIR domaincontaining adaptor proteininducing IFN β , TBK1 – TANK (TRAF Family Member Associated NF- κ B Activator) – binding kinase 1, IRF – IFN regulatory factors, RIP – receptor-interacting serine/threonine-protein kinase;

*** TRAM – TRIF related adaptor molecule, **** IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinase;

***** Syk – spleen tyrosine kinase, PLC γ – phospholipase C γ , CARD – Caspase activation and recruitment domains, NFAT – Nuclear factor of activated T-cells;

***** LSP1 – Lymphocyte-specific protein 1, Raf – Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

фактору- α (TNF α) – TNFR1, расположенным на эпителии слизистой оболочки, индуцирует хемокиновый и цитокиновый каскады, что способствует развитию и усилению воспалительного процесса [5].

Индукция клеточной цитотоксичности бактериями желудка

Хронический гастрит часто ассоциирован с инфекцией *H. pylori* и характеризуется инфиль-

трацией тканей нейтрофилами, плазматическими клетками, лимфоцитами, что обусловлено секрецией биологически активных веществ: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IFN α , IFN γ , моноцитарного хемотаксического протеина (MCP) [12, 24]. В частности, MCP-1 является хемоаттрактантом не только для моноцитов, но и для активированных Т-лимфоцитов, дендритных клеток, естественных киллеров, мастоцитов [26].

ТАБЛИЦА 2. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, РАСПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ МИКРООРГАНИЗМОВ ЖЕЛУДКА [30, 44, 55]

TABLE 2. INTRACELLULAR RECEPTORS, RECOGNIZING MOLECULAR PATTERNS OF GASTRIC MICROORGANISMS [30, 44, 55]

Рецептор Receptor	PAMPs	Сигнальный путь Signalling Pathway
NLRC1	Мезодиаминопимелиновая кислота мурамилдипептида Muramildipeptide (mesodiaminopimelic acid)	RIP2-IKK α / β -NF- κ B
NLRC2	Мурамилдипептид Muramildipeptide	RIP2-IKK α / β -NF- κ B CARD9-MAPK/ERK-AP1*
NLRP3	аденозинтрифосфат, ЛПС Adenosine triphosphate, LPS	ASC-Caspase-1-IL-1 β , IL-18**
RIG-1	Двуспиральная РНК, односпиральная РНК dsRNA, ssRNA	TRIF-TRAF3-TBK1-IRF3 IPS1-TBK1/IKKi-IRF3/7***
MDA5	Двуспиральная РНК, односпиральная РНК dsRNA, ssRNA	TRIF-TRAF3-TBK1-IRF3 IPS1-TBK1/IKKi-IRF3/7
DAI	Двуспиральная ДНК dsDNA	STING-TBK1-IRF3**** STING-TRAF6-TBK1/IKK α / β -NF- κ B

Примечание. * MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, ERK – внеклеточная сигнал-регулирующая киназа, AP-1 – активирующий протеин-1, ** ASC – апоптоз-ассоциированный Спекк-подобный белок, содержащий CARD, *** IPS-1 – IFN β промотера стимулятор 1, **** DAI – ДНК-зависимый активатор интерферон-регуляторных факторов, STING – стимулятор генов интерферона.

Note. * MAPK – mitogen-activated protein kinases, ERK – extracellular signal-regulated kinase, AP-1 – activating protein-1;

** ASC – apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD;

*** IPS-1 – IFN β promoter stimulator 1;

**** DAI – DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors, STING – Stimulator of Interferon Genes.

В исследованиях F. Backhed и соавт. [33] выявлено, что эпителиоциты антрального отдела желудка экспрессируют TLR2, TLR3, TLR5, но не TLR4, что лимитирует распознавание ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в частности *H. pylori*, и может являться механизмом ограничения воспалительного процесса. В то же время TLR4 определялись в тканевых культурах желудка, но не отвечали на стимуляцию ЛПС. Отмечается [33], что *H. pylori*-инфицированные клетки желудка секретируют IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , инициируя активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета, при этом продукция IL-1 β в 4 раза превышает уровень IL-8, резко снижающийся в течение суток после инфицирования. Уменьшение индуцированной *H. pylori* повышенной секреции IL-8 может быть обусловлено как терминальной дифференцировкой эпителиоцитов, так и модуляцией иммунного ответа путем продукции противовоспалительных факторов, способствуя хронизации воспалительного процесса.

Имеются данные [43], что цитотоксин-ассоциированный протеин (CagA) *H. pylori* может активировать ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), приводя к секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. В исследованиях, проведенных M. Kido, N. Watanabe на мышах, было показано [46], что CagA⁺ штаммы *H. pylori* вызывают преимущественное повышение CD4⁺ лимфоцитов в очаге воспаления. Более того, считается [57], что инфицирование *H. pylori* запускает Th1-путь клеточного иммунного ответа. Также

известно [47], что, благодаря системе секреции IV типа, *H. pylori* может вводить непосредственно в цитозоль вакуолизирующий токсин (VacA) и CagA, которые при протеосомальной деградации запускают цитотоксические реакции. Позднее B. Kronsteiner и соавт. [49] обнаружили при инфицировании свиней *H. pylori* индукцию Th1-ответа с последующей активацией ЦТЛ в виде выраженной экспансии CD8⁺Tbet⁺ клеток, коррелирующей с повышенной секрецией IFN γ , накоплением гранзимов А, В, перфорина, экспрессией CD16. Кроме того, по данным J. Azem и соавт. [32], у инфицированных *H. pylori* лиц относительно неинфицированных в ответ на субъединицу В уреазы, хеликобактерный липопротеин (HpaA), презентруемые В-лимфоцитами и дендритными клетками, отмечалась значимо большая пролиферация CD8⁺ клеток памяти. В свою очередь, связывание HpaA с TLR2 NK-клеток способствует индукции секреции IFN γ [53].

По данным T. Fukui и соавт. [41], у инфицированных хеликобактериями мышей, дефицитных по антигенам главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, с CD4⁺Т-лимфоцитопенией развиваются тяжелые гастриты с выраженной инфильтрацией CD8⁺ клетками при отсутствии FoxP3⁺ клеток, увеличением экспрессии генов IL-1 β и Fas-лиганда, низким сывороточным уровнем антихеликобактерных антител.

N. Ohtani и соавт. [58] выявлено, что лимфоциты в воспаленной СОЖ экспрессируют обильно CCR5, реже CXCR3 и редко CCR4, численность

CCR5⁺ клеток, к которым относятся в основном CD8⁺ и частично CD4⁺T-клетки, положительно коррелирует со степенью нейтрофильной инфильтрации и уменьшается в участках СОЖ с кишечной метаплазией или атрофией. RANTES/CCL5 (лиганд CCR5) был в основном локализован в CD8⁺ и частично в CD4⁺T-клетках, которые распределялись наиболее плотно вокруг шейки желудочных желез, гибридизация *in situ* подтвердила экспрессию мРНК CCL5 в этих клетках. При иммуноэлектронной микроскопии определена локализация CCL5 в ЦТЛ – в мембраносвязанных гранулах с перфорином. Полученные N. Ohtani и соавт. [58] данные свидетельствуют о том, что наряду с нейтрофилами важную роль в активном воспалительном процессе в СОЖ играют CCL5⁺T-клетки, в основном активированные ЦТЛ, накоплению их в ткани способствует механизм самостоятельного рекрутинга с участием CCR5 и CCL5.

Индукция клеточной цитотоксичности грибами рода *Candida*

Белковые антигены грибов рода *Candida* относят к полноценным Т-зависимым, активным стимуляторам клеточного иммунитета [15].

Имеется несколько путей разрушения грибов рода *Candida*: 1) прямое распознавание белков теплового шока и других антигенов и уничтожение грибов CD8⁺ ЦТЛ [22, 35]; 2) цитолиз инфицированных грибами клеток CD8⁺ ЦТЛ, распознающими на поверхности клеток-мишеней антигены грибов в комплексе с антигенами МНС I типа; 3) активация макрофагов Th1-типа при участии IL-2, IFN γ , что усиливает гибель грибов в фаголизосомах макрофагов [22, 60].

IL-12 при кандидозе направляет дифференцировку наивных CD4⁺ лимфоцитов в сторону Th1-типа, стимулирует функциональное созревание CD8⁺ ЦТЛ и выработку IFN γ [15].

По данным Т.Г. Маланичевой и соавт. [16], у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с грибами рода *Candida*, наблюдается прямая корреляция между сывороточной концентрацией циркулирующего кандидозного антигена и экспрессией CD11b⁺ на нейтрофилах, количеством CD25⁺, HLADR⁺ лимфоцитов, обратная взаимосвязь с численностью CD4⁺ клеток. Повышенная экспрессия молекул адгезии на нейтрофилах способствует миграции и взаимодействию иммунокомпетентных клеток в месте инвазии грибов, что подтверждается увеличением экспрессии ранних и поздних маркеров активации на Т-лимфоцитах [16].

Индукция клеточной цитотоксичности герпес-вирусами

Ранее [6] у больных с герпесвирусными инфекциями (ГИ) было выявлено высокое содержание CD3⁺ лимфоцитов и значимое повышение относительного числа CD3⁺/CD25⁺, CD4⁺, CD16⁺/

CD56⁺ клеток, уменьшение CD3⁺/CD95⁺ клеток по сравнению со здоровыми лицами, количество CD8⁺ ЦТЛ не отличалось от показателей здоровых лиц. Полученные авторами данные могли быть обусловлены высоким уровнем репликации вируса. При сочетанном инфицировании вирусом простого герпеса (ВПГ)-1/2 с цитомегаловирусом (ЦМВ) определялось значимое повышение числа CD3⁺/CD25⁺ и CD4⁺ клеток, большее, чем при сочетании ВПГ-1/2 с ВЭБ, когда наблюдалось резкое снижение CD3⁺/CD95⁺ клеток, что свидетельствовало о нарушении процессов индукции апоптоза лимфоцитов в условиях выраженной стимуляции герпесвирусами.

Известно, что одним из ключевых механизмов реализации цитотоксической функции лимфоцитов является экзоцитоз литических гранул, содержащих перфорин и гранзимы, при этом количество перфорин-позитивных (Pr⁺) клеток может существенно меняться [42, 54]. Установлено [11], что у пациентов с умеренной частотой рецидивов ГИ суммарное содержание CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов было достоверно выше, чем у здоровых лиц и пациентов с частыми рецидивами заболевания, количество Pr⁺ клеток было выше, чем у пациентов с частыми рецидивами, но не отличалось от показателя здоровых лиц. В свою очередь, у пациентов с высокой частотой рецидивов ГИ суммарное содержание CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов, количество Pr⁺ лимфоцитов были ниже, чем у здоровых лиц. Применение антигена ВПГ в качестве стимулятора моноцитов у пациентов с ГИ способно индуцировать значимое увеличение количества Pr⁺ лимфоцитов, что подтверждает важную роль активации ЦТЛ моноцитарно-макрофагальными клетками [56].

Установлено [20, 31, 37], что у части здоровых доноров в крови циркулирует минорная субпопуляция CD4⁺T-клеток – CD4⁺ ЦТЛ, которые содержат гранулы с цитотоксическими белками, способны к дегрануляции и цитолизу клетки-мишени. Характерными чертами CD4⁺ ЦТЛ являются утрата экспрессии костимуляторной молекулы CD28 и появление маркера терминальной дифференцировки CD57, ассоциированного с наступлением клеточной старости [36, 64], а также с накоплением перфорина, гранзимов, гранулизына в цитоплазматических гранулах [13, 38, 51].

Показано, что фактор транскрипции ZBTB7B экспрессируется в CD4⁺T-клетках [63] и подавляет в них экспрессию генов, характерных для CD8⁺ клеток (CD8, перфорин, гранзим В) [65, 66]. У мышей с гипофункцией ZBTB7B или с его избирательным нокаутом в CD4⁺T-клетках происходит RUNX3-зависимая реактивация экспрессии CD8-ассоциированных генов [65]. Кроме того, RUNX3 совместно с фактором транскрипции эомезодермином (EOMES) контролирует дифференцировку наивных CD8⁺T-клеток в эф-

факторные ЦТЛ [39, 67]. В работах М.В. Пашенкова, Б.В. Пинегина [21] установлено, что в CD4⁺ ЦТЛ экспрессия мРНК RUNX3, EOMES была выше, а ZBTB7B ниже, чем в обычных CD4⁺Т-клетках. Таким образом, закономерно предположение, что накопление перфорина и гранзима В в CD4⁺ ЦТЛ обусловлено повышением экспрессии RUNX3 и EOMES [21].

Выявлена связь между повышенным содержанием CD4⁺ ЦТЛ и наличием латентной инфекции ЦМВ [31, 37, 40, 64]. Установлено [37], что при стимуляции ЦМВ CD4⁺Т-клетки реагируют на эпитоп вируса pp65, рестриктивный молекулами МНС класса II, и изменяют свои свойства: одновременно продуцируют макрофагальный воспалительный белок-1β (MIP-1β), TNFα, IFNγ при низком синтезе IL-2, появляется прямая цитолитическая активность, связанная с поверхностной мобилизацией CD107a, внутриклеточной экспрессией перфорина и гранзимов, способностью к дегрануляции. Таким образом, зрелые ЦМВ-специфические CD4⁺CD27⁺Т-клетки по функциональной активности напоминают противовирусные CD8⁺Т-клетки.

Заключение

Бактерии способны регулировать экспрессию генов, кодирующих синтез белковых факторов вирулентности: при низкой плотности популяции продуцируют факторы адгезии и колонизации, при высокой численности секретируют ферменты инвазии, агрессии и токсины, уско-

ря адаптацию к меняющимся условиям среды и иммунную эвазию. Изменения состава мукозальной нормобиоты желудка инициируют распознавание PAMPs и DAMPs специфическими рецепторами клеток СОЖ, активацию адаптерных белков, киназ и транскрипционных факторов, приводя к продукции ранних провоспалительных цитокинов и индукции воспалительного процесса, поглощению и киллингу микроорганизмов фагоцитами с презентацией антигенов лимфоцитам. Эндосомальная и протеосомальная деградация бактерий, грибов, вирусов индуцирует Th1-ответ и активацию CD8⁺, CD16⁺ лимфоцитов соответственно. Показано, что антигены *H. pylori* и *Candida spp.* способны инфильтрации слизистой желудка активированными CD8⁺ ЦТЛ, а герпесвирусы индуцируют значимое увеличение количества перфорин-позитивных (Pr⁺) CD8⁺ и CD16⁺ клеток, изменение фенотипа CD4⁺ лимфоцитов с приобретением прямой цитолитической активности.

Таким образом, изменения нормомикробиоценоза желудка инициируют реакции врожденного и адаптивного иммунитета, направленные на уничтожение патогенов путем развития, а затем рестрикции воспалительного процесса, хронизации которого способствует иммунная эвазия микроорганизмов, что сопровождается повышением клеточной цитотоксичности лимфоцитов, увеличением распространенности и выраженности атрофического процесса в слизистой оболочке желудка.

Список литературы / References

1. Авдеенко Т.В., Вусик М.В., Уразова Л.Н., Евтушенко В.А., Матвиенко О.А. Роль вируса Эпштейна-Барр в формировании групп повышенного онкологического риска среди пациентов с предопухоловой патологией желудка // Сибирский онкологический журнал, 2010. Прил. 1. С. 10. [Avdeenko T.V., Vusik M.V., Urazova L.N., Evtushenko V.A., Matvienko O.A. The role of Epstein-Barr virus in the formation of groups of increased cancer risk among patients with disorders of the stomach pretumor. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2010, app. 1, p. 10. (In Russ.)]
2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания // Аллергология и иммунология, 2004. Т. 5, № 1. С. 202-204. [Barinsky I.F. Herpesvirus infection – immunodeficiency disease. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2004, Vol. 5, no. 1, pp. 202-204. (In Russ.)]
3. Ведерников В.Е., Захарова Ю.А., Шилкина Т.В. Видовой состав и биологические свойства микрофлоры желудка у пациентов с гастритами // Медицина экстремальных ситуаций, 2011. № 1 (35). С. 90-96. [Vedernikov V.E., Zakharova Yu.A., Shilkina T.V. Species composition and biological properties of the microflora of the stomach in patients with gastritis. *Medsitsina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*, 2011, no. 1 (35), pp. 90-96. (In Russ.)]
4. Вольнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // Детская гастроэнтерология, 2005. № 3. С. 33-37. [Volynets G.V. Clinical and diagnostic features and treatment principles of autoimmune gastritis in children. *Detskaya gastroenterologiya = Pediatric Gastroenterology*, 2005, no. 3, pp. 33-37. (In Russ.)]
5. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // Инфекция и иммунитет, 2012. Т. 2, № 3. С. 581-596. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Interactions of pathogenic bacteria with innate immune reactions of host. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2012, Vol. 2, no. 3, pp. 581-596. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2012-3-581-596
6. Долгих Т.И., Соколова Т.Ф., Минакова Е.Ю. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 4-5. С. 433-436. [Dolgikh T.I., Sokolova T.F., Minakova E.Yu. Studies of lymphocyte subsets in patients with a mixed infection caused by the viruses from herpesviridae family. *Medsitsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 4-5, pp. 433-436. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-4-5-433-436
7. Дудаева Н.Г., Гречушников В.Б., Бугаева И.О., Тарасова Г.Н., Головачева Т.В. Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* // Саратовский научно-медицинский журнал, 2010. Т. 6, № 2. С. 361-364. [Dudaeva N.G., Grechushnikov V.B., Bugayeva I.O., Tarasova G.N.,

Golovacheva T.V. Immunological and morphological aspects of diagnostics of *Helicobacter pylori* infection and *Herpesviridae* viruses. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, Vol. 6, no. 2, pp. 361-364. (In Russ.)]

8. Иванова Е.И., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Петрова И.В., Горбунова Е.Л., Савелькаева М.В., Данусевич И.Н. Адгезивные свойства микроорганизмов, колонизирующих различные биотопы организма человека // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология», 2011. Т. 4, № 4. С. 25-29. [Ivanova E.I., Popkova S.M., Shabanova N.M., Petrova I.V., Gorbunova E.L., Savelkaeva M.V., Danusevich I.N. Adhesive properties of microorganisms colonising different biotopes of the human body. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Biologiya. Ekologiya" = "The Bulletin of Irkutsk State University", Series "Biology. Ecology"*, 2011, Vol. 4, no. 4, pp. 25-29. (In Russ.)]

9. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (Флоренция) // Best Clinical Practice. Русское издание, 2012. Вып. 2. С. 4-23. [Isakov V.A. Diagnosis and treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*: IV Maastricht Treaty. The new recommendations for the diagnosis and treatment of infection *H. pylori* – Maastricht IV (Florence). *Best Clinical Practice. Russkoe izdanie = Best Clinical Practice. Russian Edition*, 2012, Issue 2, pp. 4-23. (In Russ.)]

10. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. СПб., 2006. 96 с. [Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Herpes virus infection: recommendations for doctors]. St. Petersburg, 2006. 96 p.

11. Коляда Т.И., Макаревич В.А. Роль моноцитарной фракции мононуклеаров периферической крови в регуляции цитотоксического потенциала лимфоцитов при герпетической инфекции // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2015. № 4. С. 47-50. [Kolyada T.I., Makarevich V.A. Role of monocyte fraction of peripheral blood mononuclear cells in the regulation of lymphocyte cytotoxic potential in herpetic infection. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his health"*, 2015, no. 4, pp. 47-50. (In Russ.)]

12. Кондрашина Э.А., Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Барановский А.Ю., Кондрашин А.С. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью // Цитокины и воспаление, 2002. № 4. С. 3-11. [Kondrashina E.A., Kalinina N.M., Davydova N.I., Baranovsky A.Yu., Kondrashin A.S. Features of the cytokine profile in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis and peptic ulcer disease. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 4, pp. 3-11. (In Russ.)]

13. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // Тихоокеанский медицинский журнал, 2015. № 2. С. 30-35. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Volkov A.E., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Polevshchikov A.V. CD56 and CD57 expression by distinct populations of human cytotoxic T lymphocytes. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 30-35. (In Russ.)]

14. Курусин В.М., Матвеева Л.В. Гендерные различия микробиоты желудка при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2016. № 2 (126). С. 25-29. [Kurusin V.M., Matveeva L.V. Gender features changes of microbiota gastric at diseases gastroduodenal zone. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Russian Journal of Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2016, no. 2 (126), pp. 25-29. (In Russ.)]

15. Лебедева Т.Н. Иммуниет при кандидозе (обзор) // Проблемы медицинской микологии, 2004. Т. 6, № 4. С. 8-16. [Lebedeva T.N. Immunity in patients with candidosis (review). *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2004, Vol. 6, no. 4, pp. 8-16. (In Russ.)]

16. Маланичева Т.Г., Файзуллина Р.А., Зиатдинова Н.В., Нарыков Р.Х. Иммунологические нарушения у детей с хронической гастродуоденальной патологией, осложненной кандидозной инфекцией // Практическая медицина, 2011. № 5 (53). С. 70-73. [Malanicheva T.G., Fayzullina R.A., Ziatdinova N.V., Narykov R.Kh. Immunological disorders in children with chronic gastroduodenal pathology complicated with *Candida* infection. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2011, no. 5 (53), pp. 70-73. (In Russ.)]

17. Матвеева Л.В. Особенности иммунного реагирования основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови при обострении хронического гастрита // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 27-32. [Matveeva L.V. Features of immune response among major lymphocyte subpopulations from peripheral blood during exacerbation of chronic gastritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-27-32

18. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Мосина Л.М., Курусин В.М. Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса // Медицинский альманах, 2016. № 1 (41). С. 44-47. [Matveeva L.V., Kapkaeva R.Kh., Mosina L.M., Kurusin V.M. Change of parietal gastric microbiota depending on the stage of mucous coat atrophy against the background of active inflammation. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*, 2016, no. 1, pp. 44-47. (In Russ.)]

19. Нелюбин В.Н., Мудров В.П., Чеканов А.В., Сепиашвили Р.И. Цитокиновая регуляция иммунного ответа при бактериально-вирусной инфекции желудочно-кишечного тракта, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса // Вестник РУДН, серия Медицина, 2011. № 2. С. 41-46. [Nelyubin V.N., Mudrov V.P., Chekanov A.V., Sepiashvili R.I. Cytokine regulation of immune response against bacterial and viral co-infection of gut, caused by *Helicobacter pylori* and herpes viruses. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina = RUDN Journal of Medicine*, 2011, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.)]

20. Пашенков М.В., Муругина Н.Е., Муругин В.В., Пинегин Б.В. Выявление и характеристика цитолитических CD8⁺- и CD4⁺-Т-клеток // Иммунология, 2010. № 1. С. 4-12. [Paschenkov M.V., Murugina N.E., Murugin V.V., Pinegin B.V. Identification and characterization of cytolytic CD8⁺- and CD4⁺-T cells. *Immunologiya = Immunology*, 2010, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.)]

21. Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Экспрессия CD8-ассоциированных генов в циркулирующих CD4⁺-цитотоксических лимфоцитах у здоровых доноров // Иммунология, 2013. № 2. С. 72-75. [Paschenkov M.V., Pinegin B.V. Expression of CD8-associated genes in the circulating CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 2, pp. 72-75. (In Russ.)]

22. Сергеев А.Ю. Иммуитет при кандидозе // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 1999. № 1. С. 91-99. [Sergeev A.Yu. Immunity for candidiasis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*, 1999, no. 1, pp. 91-99. (In Russ.)]
23. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Consilium Medicum, 2006. № 2. С. 29-35. [Shimovonyan E.N., Denisenko V.B., Sarychev A.M., Grigoryan A.V. Chronic infection of Epstein-Barr children: modern aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*, 2006, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)]
24. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Анахарсис, 2009. 328 с. [Sokolova G.N., Potapova V.B. Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer]. Moscow: Anacharsis, 2009. 328 p. (In Russ.)]
25. Ткаченко Е.И., Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б. Хеликобактериоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: биологические и клинические проблемы сосуществования // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, 2008. № 3 (28). С. 115-120. [Tkachenko E.I., Baryshnikova N.V., Uspensky Yu.P., Avalueva E.B. Gastrointestinal tract helicobacteriosis and disbiosis: biological and clinical problems of coexistence. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Bulletin of Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy*, 2008, no. 3 (28), pp. 115-120. (In Russ.)]
26. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология, 2001. Т. 3, № 4. С. 499-514. [Freidlin I.S., Sheikine Yu.A. Endothelial cells as targets and producers of cytokines. *Meditsinskaja immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2001, Vol. 3, no. 4, pp. 499-514. (In Russ.)]
27. Хмель И.А., Белик А.С., Зайцева Ю.В., Данилова Н.Н. Quorum sensing и коммуникация бактерий // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология, 2008. № 1. С. 28-35. [Khmel I.A., Belik A.S., Zaitseva Yu.V., Danilova N.N. Quorum sensing and communication of bacteria. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya = Moscow University Biological Sciences Bulletin*, 2008, no. 1, pp. 28-35. (In Russ.)]
28. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни // Клиническая медицина, 2013. Т. 91, № 4. С. 42-48. [Tcimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E. Comparative estimation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and the spectrum of gastric mucosal microflora in gastritis and ulcer disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2013, Vol. 91, no. 4, pp. 42-48. (In Russ.)]
29. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: МИА, 2010. 528 с. [Chernin V.V. Diseases of the esophagus, stomach and duodenum]. Moscow: MIA, 2010. 528 p.
30. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
31. Appay V., Zaunders J.J., Papagno L., Sutton J., Jaramillo A., Waters A., Easterbrook P., Grey P., Smith D., McMichael A.J., Cooper D.A., Rowland-Jones S.L., Kelleher A.D. Characterization of CD4(+) CTLs *ex vivo*. *Journal of Immunology*, 2002, Vol. 168, pp. 5954-5958.
32. Azem J., Svennerholm A.M., Lundin B.S. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺ T cells from *H. pylori*-infected individuals. *Clinical Immunology*, 2006, Vol. 118, pp. 284-291.
33. Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E., Zhao Y., Nilsson C., Seguin D., Normark S., Buchan A.M.J., Richter-Dahlfors A. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, Vol. 187, no. 5, pp. 829-836.
34. Bacterial species as partners and pathogens. Editors: P.J. Heidt, T. Midtvedt, V. Rusch, J. Versalovic. *Old Herborn University Foundation, Herborn-Dill, Germany*. 2012, pp. 45-52, 99-103.
35. Beno D.W., Stever A.G., Mathews H.L. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8⁺ lymphocytes. *Journal of Immunology*, 1995, Vol. 154, no. 10, pp. 5273-5281.
36. Brenchley J.M., Karandikar N.J., Betts M.R., Ambrozak D.R., Hill B.J., Grotty L.E., Casazza J.P., Kuruppu J., Migueles S.A., Connors M., Roederer M., Douek D.C., Koup R.A. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8⁺ T cells. *Blood*, 2003, Vol. 101, pp. 2711-2720.
37. Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A., Precopio M.L., Ruff L.E., Brenchley J.M., Hill B.J., Roederer M., Douek D.C., Koup R.A. Acquisition of direct antiviral effector functions by CMV-specific CD4⁺ T lymphocytes with cellular maturation. *Journal of Experimental Medicine*, 2006, Vol. 203, pp. 2865-2877.
38. Chattopadhyay P.K., Betts M.R., Price D.A., Costick E., Horton H., Roederer M., de Rosa S.C. The cytolytic enzymes granzyme A, granzyme B, and perforin: expression patterns, cell distribution, and their relationship to cell maturity and bright CD57 expression. *Journal of Leukocyte Biology*, 2009, Vol. 85, no. 1, pp. 88-97.
39. Cruz-Guilloty F., Pipkin M.E., Djuretic I.M., Levanon D., Lotem J., Lichtenheld M.G., Groner Y., Rao A. Runx3 and T-box proteins cooperate to establish the transcriptional program of effector CTLs. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, Vol. 206, pp. 51-59.
40. Fletcher J.M., Vukmanovic-Stejić M., Dunne P.J., Birch K.E., Cook J.E., Jackson S.E., Salmon M., Rustin M.H., Akbar A.N. Cytomegalovirus-specific CD4⁺ T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion. *Journal of Immunology*, 2005, Vol. 175, pp. 8218-8225.
41. Fukui T., Nishio A., Okazaki K., Kasahara K., Saga K., Tanaka J., Uza N., Ueno S., Kido M., Ohashi S., Asada M., Nakase H., Watanabe N., Chiba T. Cross-primed CD8⁺ cytotoxic T cells induce severe *Helicobacter*-associated gastritis in the absence of CD4⁺ T cells. *Helicobacter*, 2007, Vol. 12, no. 5, pp. 486-497.
42. Groscurth P., Filgueira L. Killing mechanisms of cytotoxic T lymphocytes. *News in Physiological Sciences*, 1998, Vol. 13, no. 3, pp. 156-162.
43. Jones K.R., Whitmire J.E., Merrel D.S. A tale of two toxins: *Helicobacter pylori* CagA and VacA modulate host pathways that impact disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2010, no. 1, p. 115.
44. Kawai T., Akira S. TLR signaling. Edited by G Kroemer. *Cell Death and Differentiation*, 2006, no. 13, pp. 816-825.
45. Kawai T., Takahashi K., Sato S., Coban C., Kumar H., Kato H., Ishii K. J., Takeuchi O., Akira S. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nature Immunology*, 2005, no. 6, pp. 981-988.

46. Kido M., Watanabe N., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Maruoka R., Ikeda A., Azuma T., Chiba T. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, Vol. 412, no. 2, pp. 266-272.
47. Kim I.J., Blanke S.R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2012, no. 2, p. 37.
48. Kim J.J., Nottingham L.K., Sin J.I., Tsai A., Morrison L., Oh J., Dang K., Hu Y., Kazahaya K., Bennet M., Dentchev T., Wilson D.M., Chalian A.A., Boyer J.D., Agadjanyan M.G., Weiner D.B. CD8 positive T-cells influence antigen-specific immune responses through the expression of chemokines. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, Vol. 102, no. 6, pp. 1112-1124.
49. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson N., Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*, 2014, Vol. 5, no. 3, pp. 357-362.
50. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, Vol. 19, no. 3, pp. 449-490.
51. le Priol Y., Puthier D., Lecureuil C., Combadiere C., Debre P., Nguyen C., Combadiere B. High cytotoxic and specific migratory potencies of senescent CD8⁺ CD57⁺ cells in HIV-infected and uninfected individuals. *Journal of Immunology*, 2006, Vol. 177, no. 8, pp. 5145-5154.
52. Li L., Wong G.L., To K.F., Wong V.W., Lai L.H., Chow D.K., Lau J.Y., Sung J.J., Ding C. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS ONE*, 2009, Vol. 4, e7985. doi: 10.1371/journal.pone.0007985.
53. Lindgren A., Pavlovic V., Flach C.F., Sjöling A., Lundin S. Interferon-gamma secretion is induced in IL-12 stimulated human NK cells by recognition of *Helicobacter pylori* or TLR2 ligands. *Innate Immunity*, 2011, Vol. 17, no. 2, pp. 191-203.
54. MACPF/CDC Proteins – Agents of Defence, Attack and Invasion. *Subcellular Biochemistry 80* / Eds. G. Anderluh, R. Gilbert. *Netherlands: Springer Science+Business Media Dordrecht*, 2014, 322 p.
55. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology. *Frontiers in Immunology*, 2013, Vol. 4, p. 248.
56. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S.R. Activation and evasion of innate antiviral immunity by herpes simplex virus. *Viruses*, 2009, Vol. 1, no. 3, pp. 737-759.
57. Mohammadi M., Czinn S., Redline R., Nedrud J. *Helicobacter*-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *Journal of Immunology*, 1996, Vol. 156, pp. 4729-4738.
58. Ohtani N., Ohtani H., Nakayama T., Naganuma H., Sato E., Imai T., Nagura H., Yoshie O. Infiltration of CD8⁺T cells containing RANTES/CCL5⁺cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis. *Laboratory investigation*, 2004, Vol. 84, no. 3, pp. 368-375.
59. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling. *Mediators of Inflammation*, 2010, Vol. 2010, 21 p.
60. Romani L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond. *Current Opinion in Microbiology*, 1999, Vol. 2, no. 4, pp. 363-367.
61. Schetter A.J., You W.C., Lennette E.T., Gail M.T., Rabkin C.S. Association of Epstein–Barr virus antibody levels with precancerous lesions in a highrisk cohort. *Cancer Science*, 2008, Vol. 99, no. 2, pp. 350-354.
62. Siavoshi F., Salmanian A.H., Kbari F.A., Malekzadeh R., Massarrat S. Detection of *Helicobacter pylori*-specific genes in the oral yeast. *Helicobacter*, 2005, Vol. 10, no. 4, pp. 318-322.
63. Sun G., Liu X., Mercado P., Jenkinson S.R., Kypriotou M., Feigenbaum L., Galera P., Bosselut R. The zinc finger protein cKrox directs CD4 lineage differentiation during intrathymic T cell positive selection. *Nature Immunology*, 2005, no. 6, pp. 373-381.
64. van Leeuwen E.M., Remmerswaal E.B., Vossen M.T., Rowshani A.T., Wertheim-van Dillen P.M., van Lier R.A., ten Berge I.J. Emergence of a CD4⁺CD28⁺ granzyme B⁺, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *Journal of Immunology*, 2004, Vol. 173, pp. 1834-1841.
65. Wang L., Wildt K.F., Castro E., Xiong Y., Feigenbaum L., Tessarollo L., Bosselut R. The zinc finger transcription factor Zbtb7b represses CD8-lineage gene expression in peripheral CD4⁺ T cells. *Immunity*, 2008, no. 29, pp. 876-887.
66. Wang L., Wildt K.F., Zhu J., Zhang X., Feigenbaum L., Tessarollo L., Paul W.E., Fowlkes B.J., Bosselut R. Distinct functions for the transcription factors GATA-3 and ThPOK during intrathymic differentiation of CD4⁺ T cells. *Nature Immunology*, 2008, no. 9, pp. 1122-1130.
67. Woolf E., Xiao C., Fainaru O., Lotem J., Rosen D., Negreanu V., Bernstein Y., Goldenberg D., Brenner O., Berke G., Levanon D., Groner Y. Runx3 and Runx1 are required for CD8 T cell development during thymopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, Vol. 100, no. 13, pp. 7731-7736.
68. Zilberstein B., Quintanilha A.G., Santos M.A., Pajeci D., Moura E.G., Alves P.R., Maluf Filho F., de Souza J.A., Gama-Rodrigues J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)*, 2007, Vol. 62, no. 1, pp. 47-54.

Автор:

Матвеева Л.В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Author:

Matveeva L.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research State University of Mordovia, Saransk, Russian Federation

Поступила 07.03.2017

Отправлена на доработку 11.03.2017

Принята к печати 02.05.2017

Received 07.03.2017

Revision received 11.03.2017

Accepted 02.05.2017