

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ БЕСТИМА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ткачева А.Г., Долгушина А.И.,
Никушкина К.В., Симбирцев А.С.*

Челябинская государственная медицинская академия;

* ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Язвенная болезнь желудка (ЯБ Ж) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) сопровождается нарушением всех звеньев иммунного ответа с развитием вторичного иммунодефицита, что свидетельствует о необходимости включения в комплекс противоязвенного лечения иммуномодулирующих препаратов. Мы наблюдали 92 мужчины, больных ЯБ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Среди них 24 больных с ЯБ Ж, среднего возраста $44,7 \pm 1,97$ и 68 пациентов с ЯБ ДПК, средним возрастом $31,5 \pm 1,71$ лет. Половина пациентов принимала только базисную терапию. 46 больных на фоне базисной противоязвенной терапии (анти-секреторные и антихеликобактерные препараты) получали Бестим в дозе 100 мкг в/м в течение 5 дней. На фоне лечения Бестимом наблюдался рост количества Т-лимфоцитов с $20,52 \pm 0,89\%$ до $31,4 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$; 95% доверительный интервал [ДИ]: 2,67-11,63), преимущественно за счет Т-хелперов с $17,33 \pm 0,89\%$ до $24,82 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$; 95% ДИ: 1,72-8,47), нормализация содержания моноцитов, повышение активности фагоцитоза нейтрофилов ($p < 0,05$; 95% ДИ: 2,35-15,64), снижение концентрации IL-8 и повышение продукции IFN γ при отсутствии влияния на содержание IL-4. Таким образом, применение нового препарата бестим в комплексной терапии ЯБ положительно влияет на иммунный статус больных ЯБ Ж и ДПК, уменьшает активность воспаления в слизистой оболочке Ж и ДПК, ускоряет регресс клинической симптоматики и рубцевание язвенного дефекта.

Ключевые слова: бестим, иммунитет, Т-хелперы, хеликобактер, язвенная болезнь.

Tkacheva A.G., Dolgushina A.I., Nikushina K.V., Simbirtsev A.S.

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF BESTIM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

Abstract. Ulcer disease is accompanied by all immune responses with the development of secondary immune deficiency. We studied 92 males with peptic ulcer having positive tests for *Helicobacter pylori* (24 gastric ulcer, mean age $44,7 \pm 1,97$ and 68 duodenal ulcer, mean age $31,5 \pm 1,71$). A half of the patients used only basis antiulcer treatment. 46 patients used bestim in the dose 100 mcg per day intramuscularly for a 5 days with antisecretory and antihelicobacter drugs. The addition of bestim normalized cellular immunity: count of T-lymphocytes rose from $20,52 \pm 0,89\%$ to $31,4 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$; confidence interval [CI]: 2,67-11,63). A positive trend in the number of T-lymphocytes was accompanied with increasing of T-helpers from $17,33 \pm 0,89\%$ to $24,82 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$; 95% CI: 1,72-8,47). In the course of the treatment we observed normalization of monocytes number, an increase of neutrophils activity in blood ($p < 0,05$; 95% CI: 2,35-15,64). We demonstrated decrease in IL8 production and increase in IFN gamma production. Thus, the application of a new drug Bestim in the combined antiulcer treatment affects the immune state of the patients favourably. It decreases the inflammatory effect in the stomach and duodenal mucosa, it precipitate regress of clinical symptoms and healing of the ulcer. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 611-616)

Адрес для переписки:

Симбирцев Андрей Семенович
197110, С-Петербург, Пудожская ул., д.7,
НИИ особо чистых биопрепаратов.
Тел.: 230-48-88, факс 230-78-68.
E-mail: Simbirtsev@hpb.spb.ru

Введение

В настоящее время неоспоримо значение *Helicobacter pylori* (Hр) как основного иммунопатогенетического фактора при язвенной болезни (ЯБ). Достаточно глубоко изучен механизм действия микроорганизма, заключающийся в прямом повреждении за

счет адгезии и опосредованном - путем активации сигнальных систем многочисленными цитопатогенными факторами [1]. *H.pylori* (преимущественно CagA+-генотип) индуцирует локальный иммунный ответ, сопровождающийся провоспалительным пулом цитокинов (IL-1, 2, 6, 8, 12, TNF, IFN γ) [4]. Изучение иммунного статуса организма при ЯБ и состояния клеточного иммунитета как важнейшего звена иммунорегуляции, ответственного за активность общих и местных защитных реакций, необходимо не только для понимания закономерностей развития этого заболевания, но и для прогнозирования его течения [3]. *H.pylori*-опосредованное развитие вторичного иммунодефицита, а также иммуносупрессивное действие эрадикационной терапии свидетельствует о необходимости включения в комплекс противоязвенного лечения иммуномодулирующих препаратов. Литературные данные свидетельствуют, что несмотря на большое разнообразие изменений показателей специфической и неспецифической защиты при ЯБ, они прежде всего касаются Т-клеточного звена иммунитета и проявляются абсолютной и относительной Т-лимфопенией [5, 8]. В связи с этим представляет интерес изучение иммуномодулирующего действия препарата, избирательно активирующего Т-клеточный иммунитет. Таким препаратом является новый синтетический дипептид γ -D-Glu-L-Trp - Бестим, выпускаемый НИИ ОЧБ (г. Санкт-Петербург). Препарат имеет структурное сходство с тимогеном (L-глутамин-L-триптофан), но наличие γ -пептидной связи и D-глутамина привело к увеличению удельной биологической активности Бестима в тесте стимуляции дифференцировки костномозговых предшественников лимфоцитов [7]. Бестим активирует Т-хелперы первого типа, что проявляется повышением продукции IL-2 и IFN γ , и снижением продукции IL-4 клетками селезенки. Одновременно с усилением продукции IL-2 усиливается цитотоксическая активность ЕК-клеток [2, 5].

Материалы и методы

Нами проведено обследование и лечение 92 мужчин в возрасте от 17 до 65 лет больных ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом. Среди них 24 больных ЯБ желудка (Ж) и 68 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК). У 18 больных наблюдалось осложненное течение, у 9 – часто рецидивирующее течение заболевания. Наличие хеликобактерной инфекции подтверждалось гистологически, а также определением суммарных антител к *H.pylori* с использованием тест-системы «ХеликоБест-антитела», произведенной ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Материал для морфологического исследования получали прицельно при фиброгастродуоденоскопии из антрального отдела желудка и периульцерозной зоны. Применялась комбинированная окраска альциано-

вым синим с постановкой ШИК-реакции для выявления кислых или нейтральных гликопротеидов по Г.Г.Автандилову, а также окраска 0,1 % водным раствором метиленового синего. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H.pylori* оценивали методом световой микроскопии по критериям Л.И. Аруина с соавт. (1998). Иммунологический статус исследовался до и после лечения. Подсчет лейкоформулы проводился при микроскопии окрашенных по Романовскому-Гимзе мазков крови. Лизосомальная активность нейтрофилов оценивалась по интенсивности люминисценции лизосом в цитоплазме фагоцита, окрашенных акридиновым оранжевым (Фрейдлин И.С., 1984). При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов крови на модели поглощения частиц латекса (Фрейдлин И.С., Немировский С.В., Рудакова Т.А., 1976), определялись фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили, используя НСТ-тест. Метод основан на учете интенсивности восстановления клетками нитрасинего тетразолия (НСТ) в его нерастворимую форму – диформаза в результате респираторного взрыва в активированных фагоцитах. Исследовались показатели спонтанного и индуцированного 10 нг/мл форболмиристатацетатом (Sigma) НСТ-теста, а также их соотношение, определяющее функциональный резерв гранулоцитов (Park B.N., Firig S.M., Swithwick E.M., 1968). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли по общепринятой методике (Mancini G. et al., 1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977). Уровень компонентов комплемента в сыворотке крови определяли методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984) путем добавления к сыворотке и гемолитической системе соответствующего реагента, который представляет собой комплемент сыворотки человека, истощенный по испытываемому компоненту и, таким образом, лимитирующий активацию комплемента на уровне собственного компонента исследуемой сыворотки. Уровень общей гемолитической активности комплемента (СН50) в сыворотке крови оценивали методом титрования по 50% гемолизу (Резникова Л.С., 1967). Исследование субпопуляций лимфоцитов проводилось по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С.В. Сибиряк с соавт. (1997) с использованием моноклональных антител серии ИКО: анти-CD3, анти-CD4, анти-CD8, анти-CD16, анти-CD20, анти-CD25, анти-CD56, анти-CD95, произведенных НПЦ «МедБиоСпектр» (г. Москва). Для определения уровня цитокинов IL-4, IL-8, IFN γ периферической крови были использованы соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

В первой группе (46 человек, из них 13 человек с ЯБ Ж, 33 человека с ЯБ ДПК) больным проводилась

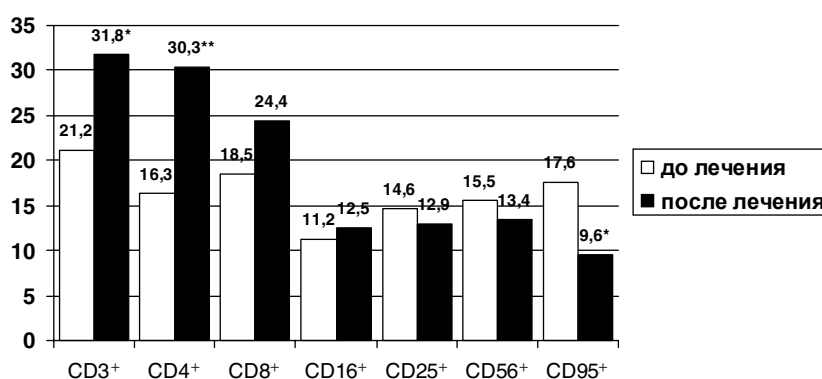


Рис. 1. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов на фоне лечения Бестимом у больных с язвенной болезнью желудка. Достоверность различий показателей до и после лечения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

базисная терапия, включающая антисекреторный и два антибактериальных препарата. Больные второй группы (46 человек, из них 11 человек с ЯБ Ж, 35 человек с ЯБ ДПК) на фоне базисной терапии получали Бестим в дозе 100 мкг в сутки в/м в течение 5 дней. Контрольную группу составили 74 условно здоровых человека без жалоб со стороны ЖКТ и без диспепсических явлений, сопоставимые по возрасту с группой больных. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Определение достоверности различий средних величин проводилось по критерию Стьюдента (t) с определением доверительного интервала разности средних (ДИ), а также по непараметрическому критерию Манна-Уитни и критерию Фишера.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил $44,7 \pm 1,97$ лет при ЯБ Ж и $31,5 \pm 1,71$ при ЯБ ДПК. Длительность язвенного анамнеза от впервые выявленной до 30 лет. Размер язвенного дефекта в среднем составил $1,51 \pm 0,15$ см при ЯБ Ж и $0,94 \pm 0,05$ см при

ЯБ ДПК.

При изучении влияния Бестима на динамику клинических проявлений, мы выявили уменьшение продолжительности астенического синдрома у больных ЯБ ДПК, осложненной кровотечением ($p < 0,05$). Динамика рубцевания язвенных дефектов приведена в таблице 1. Кроме того морфологически на фоне лечения Бестимом наблюдалось уменьшение степени активности воспаления, признаков неполноценности грануляционной ткани, отсутствие микробной обсемененности биоптатов (данные не приводятся). Средний срок рубцевания язвы на фоне лечения Бестимом составил при ЯБ Ж $18,3 \pm 0,98$, при ЯБ ДПК $16,5 \pm 0,56$ дня, а в группе больных, не получавших бестим, $21,2 \pm 1,23$ и $20,3 \pm 0,67$, соответственно (различия достоверны, $p < 0,05$).

Основные исходные иммунологические показатели больных ЯБ Ж и ДПК приведены в табл. 2. Относительное количество $CD3^+$ -лимфоцитов у больных ЯБ желудка и ЯБ ДПК как в опытной, так и в группе сравнения до начала лечения было резко снижено по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$; 95%ДИ: 22,6-29,6). Отмечалось также снижение уровня НК-

Табл. 1. ДИНАМИКА РУБЦЕВАНИЯ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТОЙ КИШКИ, ЛЕЧЕННЫХ И НЕ ЛЕЧЕННЫХ БЕСТИМОМ

Группы больных	Показатели	Число больных с наличием язвенного дефекта					
		Леченные бестимом			Не леченные бестимом		
		До лечения	На 14-17 сут.	На 21-24 сут.	До лечения	На 14-17 сут.	На 21-24 сут.
ЯБ Ж	Абс. %	11	10	-*	13	13	5
		24	22	-	28	28	18
ЯБ ДПК	Абс. %	35	27	-	33	30	3
		76	59	-	72	65	9
Всего	Абс. %	46	37	-**	46	43	8
		100	80	-	100	93	17

* $p = 0,03$; ** $p = 0,003$ - достоверность различий между показателями больных, леченных и не леченных бестимом, проверенная с помощью точного критерия Фишера

Табл. 2. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ $\bar{x} \pm M_x$

	Здоровые n=74	Больные ЯБ Ж n=24	Больные ЯБ ДПК n=68
Фагоцитарный индекс, %	58,4±1,78	32,8±4,1*	34,5±2,8*
Фагоцитарное число, усл. ед.	1,26±0,07	1,17±0,12	0,88±0,11*
Спонтанный НСТ–тест активность, %	28,2±2,35	42,5±4,7*	26,6±2,08
Ig G, г/л	10,3±0,26	8,1±0,78	7,9±1,1
C1, ед.эф.мол.в1мл сыворотки	101±8,40	107,9±13,0	85,6±6,12*
C3, ед.эф. моль в 1 мл сыворотки	90,8±3,60	100,2±12,5	68,5±4,92*
CD3, %	50,4±2,1	24,28±1,11*	26,07±1,17*
CD4, %	32,1±1,16	17,33±0,89*	19,79±1,1*
CD16, %	19,9±1,12	10,88±1,9*	12,42±0,81*
CD20, %	6,50±0,60	16,2±2,06*	14,14±0,71*
CD95, %	7,1±0,81	15,22±3,06*	12,5±1,09*
IL-4, пг/мл	22,5±9,8	71,8±23,6	37,2±6,9
IL-8, пг/мл	18,0±7,00	90,9±26,1*	138,7±28,1**
IFN γ , пг/мл	21,3±6,2	309,2±45,2**	383,7±46,3**

* - $p < 0,001$; ** - $p < 0,005$ различия в сравнении со здоровыми

клеток (CD16⁺), характерное для длительно текущей хронической инфекции. У больных обеих групп наблюдалось повышение уровня CD95⁺, что может свидетельствовать о стимуляции апоптоза при хеликобактерной инфекции [8, 9, 10]. Наблюдаемое у больных ЯБ ДПК снижение активности компонентов комплемента, возможно, связано с угнетением синтеза этих белков клетками продуцентами. При оценке функциональной активности нейтрофилов в крови пациентов с язвами ДПК отмечено значительное снижение показателей фагоцитоза в обеих группах до и после лечения по сравнению со здоровыми. Отмечено также снижение ферментативной активности нейтрофилов, которая оценивалась с помощью НСТ-теста. До лечения пациентов выявлялось повышение спонтанного НСТ-теста нейтрофилов. Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН), представляющий собой соотношение между показателями интенсивности реакции индуцированного форболмиристатацетатом (10 нг/мл) и спонтанного НСТ-теста, и у больных ЯБ Ж и у больных ЯБ ДПК был достоверно ниже нормы ($p < 0,01$; 95% ДИ: 0,23-0,98). Относительное и абсолютное количество моноцитов, исследованное в 1-2 сут. с начала лечения, у всех больных ЯБ достоверно превышало норму. В период обострения у больных ЯБ ДПК отмечено повышение уровня IL-8 ($p < 0,05$), более выраженное при ЯБ ДПК (95%ДИ: 82,9-158,5). Повышенное содержание IFN γ до лечения наблюдалось в обеих груп-

пах ($p < 0,05$; 95%ДИ: 306,7-417,3), но было также более выражено при ЯБ ДПК. Содержание IL-4 до лечения в обеих группах не отличалось от нормы. У больных с тяжелым течением (часто-рецидивирующие, труднорубцующиеся язвы) содержание цитокинов до лечения также соответствовало нормальным показателям.

После лечения с использованием Бестима в периферической крови больных отмечена тенденция к возрастанию количества Т-лимфоцитов ($p < 0,05$; 95%ДИ: 2,67-11,63), прежде всего за счет повышения CD4⁺-клеток (95%ДИ: 1,72-8,47), однако эти показатели не достигли нормальных значений. Уровни CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺-лимфоцитов в процессе лечения достоверно не изменялись и оставались в пределах нормы у всех больных ЯБ желудка независимо от метода лечения. На фоне стандартного лечения ЯБ желудка наблюдалась тенденция к снижению количества CD56⁺ клеток на 10-14 сут. В опытной группе этот показатель не уменьшался. Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у больных ЯБ ДПК выявил изменения, которые носили ту же направленность, что и при ЯБ желудка, однако в группе больных ЯБ Ж на фоне лечения Бестимом уровень CD95⁺-лимфоцитов достоверно уменьшался ($p < 0,05$; 95%ДИ: 1,9-12,8), у больных ЯБ ДПК и в контрольной группе подобной динамики не наблюдалось. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов на фоне лечения представлена в гра-

фике. Исследование фагоцитарной функции нейтрофилов (табл. 3) у больных ЯБ желудка и ДПК выявило достоверное снижение показателей фагоцитарного индекса в обеих группах при первом исследовании ($p < 0,01$). В группе больных, получавших терапию Бестимом, после лечения этот показатель повысился ($p < 0,05$; 95%ДИ: 2,35-15,64), в то время как в группе нелеченных Бестимом показатели фагоцитарного индекса нейтрофилов оставались на прежнем уровне. Показатели фагоцитарного числа оставались в пределах нормы и при первом, и при повторном исследовании у всех пациентов. Содержание IgA и IgM в обеих группах на 1-2 и 9-12 сут. не претерпевало существенных изменений и не отличалось от показателей здоровых доноров. Уровень IgG как в группе леченных Бестимом, так и в контрольной группе имел тенденцию к повышению, од-

нако до нормы не доходил. В группе пациентов, получавших Бестим, на 10-14 сут. отмечена тенденция к нормализации количества моноцитов. В группе сравнения процентное и абсолютное содержание моноцитов за этот период не изменялось ни у больных с язвой желудка, ни с язвой ДПК. Особый интерес представляла оценка влияния Бестима на уровень цитокинов в периферической крови у обследованных больных ЯБ желудка и ДПК (табл. 4). На 10-14 день отмечалось достоверное снижение уровня IL-8 в группе больных, леченных Бестимом. Снижение концентрации IL-8 наблюдалось и в группе больных, не получавших Бестим, но носило менее выраженный характер. У больных, леченных Бестимом, содержание IFN γ осталось на прежнем уровне, в то время как в группе без лечения Бестимом отмечено его снижение ($p < 0,05$; 95%ДИ: 68,61-149,39). Мы на-

Табл. 3. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ЯБ, ЛЕЧЕННЫХ И НЕ ЛЕЧЕННЫХ БЕСТИМОМ ($\bar{X} \pm u_x$)

Группы больных			Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число, усл. ед.	Спонтанный НСТ-тест, активность, %	Функциональный резерв, усл.ед.
Больные ЯБ Ж	Лечение Бестимом (n=13)	до лечения	34,2±3,34*	1,16±0,18	47,1±4,93 [#]	1,61±0,11 [#]
		после лечения	48,4±4,3**	1,39±0,28	30,22±6,08**	2,01±0,16
	Обычная терапия (n=11)	до лечения	29,9±3,25*	0,91±0,11	31,4±6,08	1,63±0,12 [#]
		после лечения	32,9±3,25*	1,04±0,01	24,46±2,52	1,62±0,13 [#]
Больные ЯБ ДПК	Лечение Бестимом (n=34)	до лечения	31,9±3,04*	0,73±0,1	31,4±2,07	1,64±0,12 [#]
		после лечения	36,4±2,72**	0,87±0,07	25,65±2,46**	1,97±0,12
	Обычная терапия (n=34)	до лечения	33,7±3,07*	0,91±0,11	25,09±2,07	1,66±0,05 [#]
		после лечения	36,2±2,4*	1,04±0,01	24,46±2,52	1,69±0,05 [#]
Здоровые лица (n=74)			58,4±1,78	1,26±0,07	28,2±2,35	2,24±0,18

*- $p < 0,001$, #- $p < 0,01$ различие в сравнении со здоровыми

** - $p < 0,05$ различие до и после лечения

Табл. 4. ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ($\bar{X} \pm m_x$)

Показатели	До лечения		Леченные Бестимом		Обычная терапия	
	ЯБ Ж n=24	ЯБ ДПК n=68	ЯБ Ж n=11	ЯБ ДПК n=35	ЯБ Ж n=13	ЯБ ДПК n=33
IL-4	71,8 $\pm$ 23,6	37,2 $\pm$ 6,9	127,4 $\pm$ 26,1* [#]	139,2 $\pm$ 25,1* [•]	117,1 $\pm$ 22,7* [•]	126,8 $\pm$ 25,3* [•]
IL-8	90,9 $\pm$ 26,1*	138,7 $\pm$ 28,1*	24,3 $\pm$ 7,2 [•]	27,3 $\pm$ 8,8 [•]	48,08 $\pm$ 11,2	87,4 $\pm$ 12,5*
IFN γ	309,2 $\pm$ 45,2*	383,7 $\pm$ 46,3*	293,4 $\pm$ 45,4*	402,7 $\pm$ 32,2*	210,5 $\pm$ 23,6* [•]	220,5 $\pm$ 24,6* [•]

*- $p < 0,001$ достоверность различий показателей больных и здоровых, проверенная с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса

• - $p < 0,05$; #- $p < 0,001$ достоверность различий показателей больных до и после лечения, проверенная с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса.

блюдали достоверное повышение уровня IL-4 на 10-14 день в обеих группах больных ЯБ Ж и ДПК ($p < 0,001$; 95%ДИ: 84,8-237,1). У больных с тяжелым течением содержание цитокинов после лечения достоверно не изменялось в обеих группах сравнения.

Выводы

1. У больных ЯБ Ж и ДПК наблюдается иммунологическая дисфункция, в большей степени касающаяся клеточного звена.

2. Влияние Бестима на иммунный статус больных ЯБ заключалось в нормализации относительного содержания лимфоцитов, тенденции к росту числа Т-лимфоцитов (за счет Т-хелперов), стимуляции активности нейтрофилов (по показателям фагоцитоза и НСТ-теста), нормализации содержания моноцитов, снижении концентрации IL-8, препятствии снижения уровня IFN γ при отсутствии влияния на содержание IL-4.

3. Положительные иммунологические изменения при лечении больных с ЯБ Ж и ЯБ ДПК Бестимом были однонаправленными и наблюдались на фоне сокращения сроков рубцевания язвенного дефекта, что позволяет рекомендовать включение Бестима в комплексную терапию пациентов с язвами обеих локализаций.

Список литературы

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни / Матер. 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. - Н.Новгород, 1998. - С. 6-0.
2. Бокованов В.Е., Симбирцев А.С., Колобов А.А., Пигарева Н.В. Иммуномодулирующее действие нового пептидного соединения Бестим //

Цитокины и воспаление: Материалы междунар. научно-практической школы-конференции. - 2002. - Т.1, №2. - С.65-66.

3. Дубцова Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - №4. - С. 9-13.

4. Ковальчук Л.В., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Соколова Е.В. Роль цитокинов в иммунопатогенезе заболеваний гастродуоденальной области при *Helicobacter pylori*-инфекции // Иммунология. - 2003. - №5. - С.311-314.

5. Нестерова И.В., Роменская В.А. Особенности иммунного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Аллергология и иммунология. - 2000. - Т.1, №2. - С.222-229.

6. Пигарева Н.В., Симбирцев А.С., Колобов А.А., Калинина Н.М., Кауров О.А., Кетлинский С.А. Изучение иммуномодулирующей активности нового пептидного соединения бестима // Иммунология. - 2000. - №1. - С.33-35.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. - 2003. - № 4. - С.196-203.

8. Gebert B., Fischer W., Haas R. The *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: from cellular vacuolation to immunosuppressive activities // Rev Physiol Biochem Pharmacol. - 2004. - Vol.152, №1. - P.205-220.

9. de Freitas D., Urbano M., Goulao M.H., Donato M.M. The effect of *Helicobacter pylori* infection on apoptosis and cell proliferation in gastric epithelium // Hepatogastroenterology. - 2004. - Vol.51, №57. - P.876-882.

10. Martin J.H., Potthoff A., Ledig S., Cornberg M. Effect of *H. pylori* on the expression of TRAIL, FasL and their receptor subtypes in human gastric epithelial cells and their role in apoptosis // Helicobacter. - 2004. - Vol.9, №5. - P.371-386.

поступила в редакцию 30.03.2005

отправлена на доработку 12.06.2005

принята к печати 27.06.2005