

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ РИБОМУНИЛА И ЛИКОПИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

УДК 615.03:616.33/.34–002.44:615.37

Поступила 20.11.2011 г.



В.В. Дугина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;

Рашми Ширали, д.м.н., врач, научный сотрудник²;

С.Р. Бабаян, к.м.н., директор³;

Н.В. Лебедева, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии¹;

Г.В. Рудакова, доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹;

Н.С. Хрулева, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Научно-исследовательский институт и онкологический центр им. Раджива Ганди, Нью-Дели, Индия, 110085, Sector 5, Rohini;

³Московский областной медицинский колледж №1 при МОНИКА, Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2/1

Цель исследования — изучить влияние иммуномодуляторов рибомунила и ликопида на эрадикацию *Helicobacter pylori* и показатели клеточного иммунитета при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Проведено исследование 30 пациентов, страдающих хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, и определены показатели клеточного иммунитета у 8 условно здоровых лиц. Применялись методы: эндоскопический, цитоморфологический, иммунологический (непрямой иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител к дифференцировочным и активационным антигенам лимфоцитов) (ООО «Сорбент», Москва). Для исследования влияния иммуномодуляторов на эрадикацию и клеточный иммунитет определялись выраженность контаминации *H. pylori* и субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4, CD8, CD16, CD95).

Результаты. Применение иммуномодуляторов микробного происхождения рибомунила и ликопида в сочетании с антихеликобактерной терапией приводит к повышению степени эрадикации *H. pylori*. Эти препараты положительно влияют и на показатели клеточного иммунитета у пациентов с вторичным иммунодефицитом, обусловленным контаминацией *H. pylori* и антимикробной терапией.

Заключение. Рибомунил и ликопид могут быть рекомендованы для использования совместно со схемой эрадикации с первого дня терапии хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: эрадикация, иммуномодуляторы, контаминация *H. pylori*, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, Т-лимфоциты.

English

The effect of Ribomunyl and Licopid on immunity indexes in gastric and duodenal ulcer

V.V. Dugina, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;

Rashmi Shirali, D.Med.Sc., Physician, Investigator-Clinical Research²;

S.R. Babayan, PhD, Director³;

N.V. Lebedeva, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;

G.V. Rudakova, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology¹;

N.S. Khrulyova, PhD, Tutor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Rajiv Gandhi Cancer Institute and Research Centre, Sector 5, Rohini, New Delhi, India, 110085;

³Moscow Regional Medical College No.1 at Moscow Scientific Research Clinical Institute, Shchepkina St., 61/2/1, Moscow, Russian Federation, 129110

The aim of the investigation is to study the effect of immunomodulators Ribomunyl and Licopidin on *Helicobacter pylori* eradication and cell-mediated immunity indexes in chronic gastric and duodenal ulcer.

Materials and methods. 30 patients with *Helicobacter pylori* associated gastric and duodenal ulcer were studied, and cell-mediated immunity

Для контактов: Дугина Валентина Васильевна, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7960-195-80-25; e-mail: valentina00@inbox.ru

indexes in 8 conditionally healthy persons were determined. The techniques used were endoscopic, cytomorphological and immunotechnique (indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to differentiation and activation antigen of lymphocytes) (LLC "Sorbert", Moscow)). The intensity of *H. pylori* and T-lymphocyte subpopulation (CD4, CD8, CD16, CD95) contamination was determined to study the effect of immunomodulators on eradication and cell-mediated immunity.

Results. The administration of microbial immunomodulators — Ribomunyl and Licopidin — in combination with anti *H. pylori* therapy results in increasing *H. Pylori* eradication degree. These drugs have a positive effect on cell-mediated immunity indexes in patients with secondary immunodeficiency due to *H. pylori* contamination and antimicrobial therapy.

Conclusion. Ribomunyl and Licopidin can be recommended to be administered in combination with eradication scheme from the first day of *Helicobacter pylori* associated gastric and duodenal ulcer treatment.

Key words: eradication, immunomodulators, *H. Pylori* contamination, *Helicobacter pylori*, gastric and duodenal ulcer, T-lymphocytes.

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вызываемой *Helicobacter pylori*, проводится во всем мире по разработанным стандартам терапии, основой которых являются схемы эрадикации, состоящие из трех или четырех препаратов, обладающих активностью против *H. pylori* [1, 2]. Главными критериями эффективности антихеликобактерной терапии являются: процент эрадикации *H. pylori*, процент зарубцевавшихся язв, время наступления клинической ремиссии, которая напрямую связана с успешной санацией желудка и двенадцатиперстной кишки [2]. В результате формирования вторичного иммунодефицита, характеризующегося явлениями дисбаланса клеточного иммунитета, происходит снижение эффективности эрадикации и формирование резистентных форм *H. pylori* [3–8]. В этом случае иммунный ответ недостаточен, что также ведет к неполной эрадикации *H. pylori*, хронизации инфекции и рецидивам заболевания [9–12]. Выходом из данной ситуации служит применение средств, корригирующих дефекты иммунитета [13, 14]. К таким средствам принадлежат иммуномодуляторы микробного происхождения, в частности рибомунил и ликопид. Рибомунил широко используется при лечении бронхо-легочной системы, ликопид — в комплексной терапии онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Цель исследования — изучить влияние иммуномодуляторов рибомунила и ликопида на эрадикацию *Helicobacter pylori* и показатели клеточного иммунитета при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое исследование на нескольких базах: кафедре общей и клинической фармакологии НижГМА, в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко, лаборатории экологически обусловленных инфекционных заболеваний матери и ребенка, Нижегородском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, лаборатории иммунологии Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий, Детской городской клинической больницы №27 «Айболит».

В исследование были включены 8 условно здоровых лиц и 30 больных хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в острой фазе рецидива, имеющих хронический хеликобактерный антральный гастрит. Средний возраст составил $41,5 \pm 2,5$ года, средняя продолжительность заболевания — $9,0 \pm 1,8$ года.

Были сформированы три группы: 1-я группа (основная, $n=10$) получала на фоне квадросхемы (коллоидный субцитрат висмута — 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней; омепразол — 20 мг 2 раза в день в течение 10 дней; амоксициллин — 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней; фуразолидон — 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней); иммуномодулятор рибомунил — 0,75 мг внутрь 1 раз в сутки утром натощак ежедневно в первые 4 дня каждой недели, в течение 3 нед. 2-я группа (основная, $n=10$) получала на фоне квадросхемы иммуномодулятор ликопид — 10 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. 3-я группа (группа сравнения, $n=10$) получала только квадросхему. Все группы были однородны по возрасту, полу, длительности заболевания и сопутствующей патологии желчного пузыря и поджелудочной железы ($p > 0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование: хроническая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori* в острой фазе рецидива, хронический активный хеликобактерный антральный гастрит (тип В), вторичный иммунодефицит. Критерии исключения: хронический панкреатит и холецистит в фазе обострения, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу прободения язвы или эрозивно-язвенного кровотечения, осложненные формы заболевания, прием в течение 4 нед до включения в исследование ингибиторов протонной помпы/антибактериальных средств, развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, осложненный алергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии, алкоголизм, наркомания.

Для анализа активности лизоцима в исследование были включены восемь условно здоровых лиц.

На этапе диагностики хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни использовался быстрый уреазный HELPIIL-тест («Синтана СМ», Россия). Исследование показателей эрадикации, клеточного иммунитета и структурных изменений слизистой оболочки желудка проводилось дважды (до и через 6 нед после лечения). Применялись следующие методы.

Эндоскопический метод (эзофагогастродуоденофиброскопия) использовался для постановки диагноза, обнаружения язвенного дефекта слизистой оболочки, выявления изменений на слизистой оболочке желудка, характерных для язвенной болезни (хеликобактер-ассоциированный хронический активный гастрит), а

также с целью взятия мазков-отпечатков и прицельной биопсии слизистой оболочки антрального, фундального отделов и угла желудка для проведения морфологических исследований. Применялся аппарат GIF-P30 (Olympus, Япония).

Цитоморфологический метод (обнаружение *H. pylori* в гистологических препаратах биоптатов) применялся с целью анализа структурных изменений слизистой оболочки желудка и обнаружения *H. pylori*. Биоптаты фундального, антрального отделов и угла желудка фиксировались в 10% формалине, спиртах восходящей крепости и заливались в парафин. Приготовленные на санном микротоме серийные срезы толщиной 5–7 мкм просматривались в световом микроскопе «Биолам» (Санкт-Петербург) с увеличением объектива 40, 90, окуляр — 15. Серии срезов окрашивались гематоксилин-эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа. При анализе структурных изменений учитывались характер, активность, выраженность процесса и изменений слизистой оболочки желудка согласно Хьюстонской модификации Сиднейской системы классификации гастритов [1].

Иммунологические методы. Молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполнен с целью выявления в клиническом материале (желудочном соке) специфических фрагментов геномной ДНК *H. pylori*. Для этого с помощью центрифугирования готовили супернатант. Пробирки с готовыми реактивами помещали в гнезда нагревательного прибора ДНК-амплификатора и выставляли необходимую программу. Определение показателей клеточного иммунитета проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции при помощи моноклональных антител к дифференцировочным и активационным антигенам лимфоцитов (ООО «Сорбент», Москва).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием лицензионного статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении количественных переменных двух групп применялся *t*-критерий Стьюдента с вариантами для связанных (группы пациентов до и после проведения эрадикационной терапии) и независимых (группы больных до лечения) выборок. В случае ненормального типа распределения или анализа порядковых переменных использовался непараметрический критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок и Вилкоксона — для двух связанных выборок.

Результаты. ФГДС-исследование до начала эрадикационной терапии показало, что во всех 30 случаях имелись сходные изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке, которые характеризовались хронической язвой в стадии обострения. Выявлена также сходная макроскопическая картина в желудке: гиперемия слизистой оболочки разной степени выраженности, изменение рельефа складок, неравномерное их утолщение и уплотнение, появление в просвете желудка слизи и желчи. Подобные изменения показали необходимость проведения гастробиопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биоптатов. Цитологическое исследование биоптатов во

всех группах выявило хеликобактерную этиологию гастрита (наличие *H. pylori* в мазках-отпечатках антрального отдела при отсутствии в других отделах желудка). Данные по контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* подтверждались результатами, полученными методом ПЦР и уреазным тестом.

Определение специфических фрагментов геномной ДНК H. pylori в образцах желудочного сока методом ПЦР. До начала эрадикационной терапии при исследовании образцов желудочного сока всех 30 пациентов молекулярно-биологическим методом установлено, что в 100% случаев определяются специфические фрагменты геномной ДНК *H. pylori*. Через 6 нед после окончания эрадикационной терапии специфические фрагменты отсутствовали в 3-й группе в 73,4±2,9% случаев; в 1-й группе — в 95,3±3,7%; во 2-й группе — в 95,7±2,4%. При этом отмечались статистически значимые изменения показателей специфических фрагментов во всех исследуемых случаях по сравнению с исходными ($p < 0,001$). При сопоставлении данных показателей между группами обнаружены статистически значимые различия показателей 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой: ($p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$). Во 2-й группе выявлен более низкий показатель специфических фрагментов геномной ДНК HP по сравнению с 1-й группой ($p_{1-2} > 0,05$).

Для определения напряженности клеточного иммунитета всем 38 обследуемым проводили субпопуляционный анализ состава лимфоцитов с идентификацией клеток: относительное общее количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), натуральных киллеров (CD16) и CD95. Сравнительный анализ относительного и абсолютного количества субпопуляций Т-лимфоцитов выявил их дисбаланс до эрадикации, что явилось признаком вторичного иммунодефицита и послужило одним из критериев включения данных пациентов в исследование. Персистенция *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки с желудочным эпителием вызывает регуляторный дисбаланс в Т-системе, который проявляется незавершенностью клеточных механизмов иммунитета. До эрадикации отмечалось снижение уровня CD3⁺, CD4⁺ (см. таблицу), которые привлекают популяцию В-лимфоцитов к процессу выработки антител и вызывают увеличение содержания CD8⁺, в связи с чем происходило снижение иммунорегуляторного индекса, а также повышение напряженности натуральных киллеров CD16⁺. Недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов приводит к «неотвечаемости» организма на антигенную стимуляцию, что обусловлено снижением микробицидности фагоцитоза, и переводит воспаление в хроническую форму. После проведения эрадикационной терапии в 3-й группе иммунологический статус значительно ухудшился. В частности, достоверно снизилось общее количество Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), Т-хелперов ($p < 0,05$), а количество Т-супрессоров повысилось ($p < 0,05$), в связи с чем еще более уменьшился иммунорегуляторный индекс ($-0,29 \pm 0,04$; $p < 0,01$), что можно объяснить иммунодепрессивным воздействием эрадикационной терапии.

Показатели клеточного иммунитета до и после применения препаратов, %

Группы	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD16 ⁺		CD95 ⁺	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа (+рибомунил)	7,15	10,6 ^{*v}	11,1	12,0 ^{*v}	26,0	25,2	10,6	9,7 [*]	26,0	25,1 [*]
2-я группа (+ликопид)	24,0	12,8 ^{uv}	10,9	14,6 ^{uv}	26	24,2	11,0	7,5 ^{uv}	26,4	24,0 [*]
3-я группа (квадросхема)	7,1	5,4 [*]	11,0	8,3 [*]	26	26,1 [*]	11,0	10,6 [*]	26,0	25,8 [*]
Здоровые	—	13,1	—	15,1	—	23,4	—	7,0	—	23,3

* — статистически значимое различие значений ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми добровольцами; + — с данными соответствующей группы до начала терапии; v — с данными соответствующего срока наблюдения группы сравнения (3-й группы).

В 1-й группе после курса лечения рибомунилом наметилась положительная динамика в иммунологических показателях в виде увеличения общего количества Т-лимфоцитов ($3,45 \pm 0,90$; $p < 0,01$), хелперов ($1,02 \pm 0,24$; $p < 0,05$). Во 2-й группе после применения ликопида наблюдалось увеличение в большей степени по сравнению с 1-й группой общего количества Т-лимфоцитов ($5,61$; $p < 0,001$) и хелперов ($3,66$; $p < 0,01$).

Для оценки способности клеток иммунной системы (мононуклеаров) к активации проводилось фенотипирование маркеров активации CD16⁺ и CD95⁺. При этом в 3-й группе практически не происходило снижения количества клеток CD16⁺, выражающих функцию натуральных киллеров. Поскольку уровень эрадикации *H. pylori* в данной группе отмечался самый низкий (73,4%), то вероятно, что оставшиеся формы *H. pylori* поддерживают воспаление как за счет стимуляции процессов апоптоза в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, так и за счет активности клеток CD16⁺ и CD95⁺.

Согласно литературным данным, активность трансмембранного гликопротеина CD95⁺, индуцирующего апоптоз, в частности в Т- и В-лимфоцитах и NK-клетках, коррелирует с длительностью апоптотических процессов в эпителии, лежащих в основе прогрессирующей атрофии слизистой оболочки. В 3-й группе CD16⁺ и CD95⁺ также практически не изменялись, что свидетельствует о неполноценности иммунного ответа и способности самой *H. pylori* индуцировать апоптоз.

В 1-й группе после эрадикации наблюдалось достоверное и в меньшей степени, чем во 2-й группе, снижение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD16⁺ и CD95⁺) ($p > 0,05$) (см. таблицу), что свидетельствует об уменьшении процессов апоптоза. Таким образом, в 1-й и 2-й группах отмечалось снижение данных субпопуляций Т-лимфоцитов, а в 3-й группе они практически не изменялись.

Обсуждение. Результаты исследования иммунного статуса пациентов до лечения позволяют сделать вывод, что при обострении хронической хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается вторичный иммунодефицит в клеточном звене, что согласуется с литературными данными [3–8]. Определение показателей клеточного иммунитета через 6 нед после лечения выявило положительную динамику в 1-й и 2-й группах. Полученные данные свидетельствуют, что введение иммуномодуляторов микробного происхождения рибому-

нила и ликопида позволяет повысить степень эрадикации *H. pylori*, выраженную в больше при использовании ликопида. Это можно объяснить активацией ликопидом фагоцитоза и клеточного звена иммунитета, модуляцией системы цитохрома Р-450, обладающего способностью разрушать токсины и, в свою очередь, модулировать иммунную систему организма, что приводит к подавлению воспалительного процесса и элиминации *H. pylori*. Рибомунил обладает иммуностимулирующим и вакцинирующим эффектами и также способствует эрадикации *H. pylori*. При этом значения показателей в 1-й и 2-й группе достоверно отличались от исходных и показателей 3-й группы. Статистически значимых различий показателей клеточного иммунитета между 1-й и 2-й группами не наблюдалось ($p_{1-2} > 0,05$). В 3-й группе после эрадикационной терапии отмечалось усугубление вторичного иммунодефицита в клеточном звене: снижение CD3⁺ и CD4⁺; повышение CD8⁺ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Заключение. Применение иммуномодуляторов рибомунила и ликопида на фоне антихеликобактерной квадросхемы «омепразол–коллоидный субцитрат висмута–амоксциллин–фуразолидон» приводит к существенному повышению эффективности эрадикации *H. pylori* при обострении хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с использованием только квадросхемы, при этом более выраженная эрадикация наблюдается после применения ликопида.

При введении этих препаратов в квадросхему происходит увеличение Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов и снижение Т-супрессоров, натуральных киллеров и CD95, отражающих готовность слизистых оболочек и клеток иммунной системы к апоптозу. Эти процессы более выражены при использовании ликопида.

Полученные данные позволяют рекомендовать включение иммуномодуляторов рибомунила и ликопида в схему лечения с первого дня эрадикационной терапии.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Трида-Х; 2009; 483 с.
2. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Методические рекомендации №37 Департамента здравоохранения города Москвы. Москва: ЦНИИГ; 2010; 12 с.

3. Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Нарушение иммунного гомеостаза при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2002; 5(12): 26.
4. Иллек Я.Ю., Безус Е.В., Сулова Е.В. Использование иммуномодуляторов в лечении детей с язвенной болезнью. *Успехи современного естествознания* 2009; 1: 15–18.
5. Некрасов А.В. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом. *Иммунология* 2009; 1: 50–55.
6. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина* 2000; 11: 9–12.
7. Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133: 288–308.
8. Zambon C-F., Basso D., Navaglia F. et al. *Helicobacter pylori* virulence genes and host IL-1RN and IL-1 B genes interplay in favouring the development of peptic ulcer and intestinal metaplasia. *Cytokine* 2007; 18: 242–251.
9. Zambon C-F., Basso D., Navaglia F. Pro- and antiinflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005; 29(4): 141–152.
10. Zhou W., Yamazaki S., Yamakawa A. et al. The diversity of *vacA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in East Asia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 40: 81–87.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология* 2003; 4: 196–203.
12. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью ДПК и влияние на нее современной фармакотерапии и иммуномодулирующих средств. *Клин мед* 2003; 1: 40–44.
13. Panayotopoulou E.G., Sgouras D.N., Papadakos K.S., Petraki K., Breurec S., Michopoulos S., Mantzaris G., Papatheodoridis G., Mentis A. *CagA* and *VacA* polymorphisms are associated with distinct pathological features in *Helicobacter pylori*-infected adults with peptic ulcer and non-peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2010 Jun; 48(6): 2237–2239.
14. Pandey J.P., Frederick M. TNF-alpha, IL1-beta, and immunoglobulin (GM and KM) gene polymorphisms in sarcoidosis. *Hum Immunol* 2002; 63(6): 485–491.

References

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika* [Morphological diagnosis of gastric and intestinal diseases]. Moscow: Triada-Kh; 2009; 483 p.
2. *Standarty diagnostiki i lecheniya kislotozavisimykh i assotsirovannykh s Helicobacter pylori zabolevaniy (chetvertoe Moskovskoe soglasenie). Metodicheskie rekomendatsii №37 Departamenta zdruvookhraneniya goroda Moskvy* [Diagnostic and treatment standards of acid dependent and *Helicobacter pylori* associated diseases (the 4th Moscow Agreement). Cuidelines No.37 of Moscow Health Department]. Moscow: TsNIIIG; 2010; 12 p.
3. Zvyagintseva T.D., Ermolaev D.N. *Ross Z Gastroenterol, Gepatologii, Koloproktologii* 2002; 5(12): 26.
4. Illek Ya.Yu., Bezus E.V., Suslova E.V. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2009; 1: 15–18.
5. Nekrasov A.V. *Immunol* 2009; 1: 50–55.
6. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. *Klin Med* 2000; 11: 9–12.
7. Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133: 288–308.
8. Zambon C-F., Basso D., Navaglia F. et al. *Helicobacter pylori* virulence genes and host IL-1RN and IL-1 V genes interplay in favouring the development of peptic ulcer and intestinal metaplasia. *Cytokine* 2007; 18: 242–251.
9. Zambon C-F., Basso D., Navaglia F. Pro- and antiinflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005; 29(4): 141–152.
10. Zhou W., Yamazaki S., Yamakawa A. et al. The diversity of *vacA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in East Asia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 40: 81–87.
11. Khaitov R.M., Pinegin B.V. *Immunol* 2003; 4: 196–203.
12. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. *Klin med* 2003; 1: 40–44.
13. Panayotopoulou E.G., Sgouras D.N., Papadakos K.S., Petraki K., Breurec S., Michopoulos S., Mantzaris G., Papatheodoridis G., Mentis A. *CagA* and *VacA* polymorphisms are associated with distinct pathological features in *Helicobacter pylori*-infected adults with peptic ulcer and non-peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2010 Jun; 48(6): 2237–2239.
14. Pandey J.P., Frederick M. TNF-alpha, IL1-beta and immunoglobulin (GM and KM) gene polymorphisms in sarcoidosis. *Hum Immunol* 2002; 63(6): 485–491.