

## IMBALANCE OF CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY

Galimova E. F., Gaysina A. R., Travnikov O. Yu., Bulygin K. V.,  
Akhmadullina G. H., Galimov S. N.

*Bashkir State Medial University, Ufa, Russia*

The aim of study was to evaluate the role of chemokines and growth factors in the development of idiopathic infertility. In serum and seminal plasma of the infertile men the deficit and the imbalance of stromal cell factors SDF-1 $\alpha$  and transforming growth factor TGF $\beta$ , spermatogenesis and modulators of the immune response in the reproductive system are identified. Possible mechanisms for the negative impact of the identified features of the cytokine profile on the fertilizing capacity of sperm were discussed.

*Key words:* infertility, sperm, chemokines, growth factors

---

---

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* ЧАСТЬ 1. sIgE ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ К *H.PYLORI*

Гервазиева В. Б., Мазурина С. А., Ильинцева Н. В.

*ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия*

У детей с аллергическими заболеваниями и сопутствующей гастропатологией методом ИФА в сыворотке крови определяли содержание общего IgE, IgG-, IgA- и sIgE- к *H. pylori* и цитокины IL-4 и IL-10. Показано, что у детей с аллергией и хроническими гастродуоденитами (ХГД) на фоне повышенного уровня общего IgE антихеликобактерный IgE ответ в сыворотке преобладал над IgA и IgG ответами, при этом уровень sIgE к *H. pylori* увеличивался при обострении аллергии. У детей с эрозивно-язвенным поражением слизистой ЖКТ и у детей с ХГД без аллергии частота выявления и уровень sIgE к *H. pylori* были значительно ниже, чем у здоровых детей. Таким образом, в условиях хронического воспаления слизистой ЖКТ продукция sIgE к *H. pylori* может расцениваться как защитная реакция организма и ассоциирована с благоприятным течением аллергической и гастродуоденальной патологии.

*Ключевые слова:* аллергия, sIgE к *H. pylori*, хронический гастродуоденит

Высокая распространенность и неуклонный рост числа аллергических заболеваний в последние десятилетия являются предметом изучения в различных международных клинико-иммунологических и эпидемиологических исследованиях. Согласно данным исследования ISAAC, распространенность астмы среди детей 6-7 лет в различных странах варьирует от 4,1 до 32,1 % с наибольшим превалированием в Великобритании, Северной Америке, Австралии и Западной Европе. Более низкие показатели определены среди детей в странах Балтии и Центральной Европы, а наименьший уровень был отмечен в странах Восточ-

ной Европы. В нашей стране аллергическими заболеваниями страдают от 10 до 15 % населения. Такая же картина «географического градиента» в уровнях превалирования астмы наблюдается и среди детей 13-14 лет, при этом распространенность астмы в Западной Европе в 20 раз превышает аналогичные показатели в странах Восточной Европы, варьируя, в среднем, от 36,8 до 1,6 %, соответственно. Этот разброс данных объясняют «гигиенической гипотезой», согласно которой рост числа больных аллергическими заболеваниями связывают с цивилизационным «западным образом жизни».

В соответствии с гигиенической гипотезой большое внимание исследователей обращено на роль микробиома в развитии хронического воспаления, к которому в равной степени относится и *Helicobacter pylori*. Этот микроб имеет широкое распространение в мире, в том числе в России, где по эпидемиологическим данным инфицированы более 80 % взрослого населения. *H.pylori*-ассоциированный гастрит составляет 90 % среди всех форм хронического воспаления слизистой оболочки желудка. Будучи естественным симбионтом, *H.pylori* эволюционировал в сторону переключения адаптивного иммунного ответа слизистой желудка на иммунную толерантность, которая позволила бактерии персистировать в течение десятилетий у инфицированных лиц и способствовать хронической инфекции.

В 2008 году Blaser M и Chen Y [1] обнаружили, что ранняя колонизация *H.pylori* слизистой желудка обратно коррелирует с распространенностью астмы у детей, и высказали гипотезу о том, что инфицирование детей этим микробом защищает от астмы. С тех пор в мире проведено много проспективных, ретроспективных когортных, «случай-контроль» исследований, мета-анализ которых в целом подтвердил обнаруженную закономерность у детей, но не у взрослых [2,3].

Иммунологическим маркером *H.pylori* инфекции в клинической практике признается наличие в сыворотке IgG и IgA антител. Наличие IgE-продуцирующих плазматических клеток в слизистой ЖКТ было обнаружено при язвенной болезни и эрозиях слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированных с *H.pylori* инфекцией, в том числе у лиц с аллергическими заболеваниями [4,5]. Однако роль IgE в гуморальном и секреторном антихеликобактерном иммунитете долгое время не исследовалась и окончательно не была определена.

В этой связи целью работы было оценить IgE гуморальный иммунный ответ к *H.pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с атопической реактивностью.

**Материалы и методы.** Всего в исследовании было 83 детей (средний возраст составил  $Me=14(12;16)$  лет). 69 детей имели хронические воспалительные заболевания желудка и/или ДПК в стадии обострения, 14 условно здоровых детей составили группу контроля. У 22

детей, помимо гастропатологии (I группа) были установлены бронхиальная астма, атопический дерматит или аллергический ринит. 12 детей с хроническим гастритом/гастродуоденитом (ХГД) без аллергии составили II группу исследования и 35 детей с эрозиями слизистой желудка и язвенной болезнью ДПК – III группу. Наличие инфекции *H.pylori* было подтверждено у 45 % детей I группы, 75 % детей II группы и 66 % детей III группы дыхательным и быстрым уреазным тестами, характер поражения слизистой гастродуоденальной зоны устанавливали по результатам ЭГДС.

Методом ИФА в сыворотках крови пациентов определяли содержание общего IgE, IgG-, IgA- к *H.pylori* и цитокины IL-4 и IL-10 с помощью коммерческих тест-систем. sIgE к *H.pylori* – с использованием конъюгата моноклональных анти-IgE-АТ (ООО «Полигност») и IgE-референс реагентов фирмы «Dr. Foocke» (Германия). В качестве твердой фазы использовали планшеты с корпускулярным антигеном *H.pylori* (ИФА-Хеликобактер-IgG ЗАО «ЭКОлаб»). Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0.

**Результаты.** Для характеристики гуморального иммунного ответа к *H.pylori* у больных и здоровых детей были определены антихеликобактерные антитела IgG, IgA, и IgE изотипов. IgG-АТ были обнаружены как в крови больных (40 %, 50 %, 43 % в I, II и III группах), так и здоровых лиц (50 %), что косвенно свидетельствует о широком распространении инфекции среди детей школьного возраста. При этом титры IgG-АТ к *H.pylori* (1:208; 1:208; 1:194; 1:208) были во всех группах детей практически одинаковыми. С различной частотой определялись IgA-АТ к *H.pylori* у детей с аллергией (20 %) и без нее (83 % – во II группе и 57 % – в III группе) и у здоровых детей (43 %), а титры IgA-АТ к *H.pylori* в сыворотках крови здоровых лиц были ниже, чем у больных детей.

Частота выявления sIgE к *H.pylori* в сыворотках оказалась наиболее высокой у здоровых детей (86 %) и снижалась у детей с ХГД 2-х групп с 75 % до 65 % (I группа). У детей с язвенно-эрозивным поражением слизистой частота выявления sIgE составила 54 %. Концентрация sIgE к *H.pylori* была значительно выше у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями и составила  $Me = 1,84 (0,96; 3,01)$  МЕ/мл, в сравнении с двумя другими группами [0,85

(0,6;1,13) МЕ/мл и 0,87(0,71;1,48) МЕ/мл]. Более того, у детей с ХГД и аллергопатологией при обострении аллергического процесса концентрация sIgE к *H.pylori* в сыворотке увеличивалась [2,99(1,12;3,53) МЕ/мл] и была достоверно выше, чем в ремиссии заболевания [0,96(0,8;2,5) МЕ/мл,  $p < 0,05$ ]. Отдельно также проанализировали содержание сывороточных sIgE к *H.pylori* у больных, в анамнезе которых были отмечены повторные курсы эрадикации *H.pylori* без должного эффекта. Оказалось, что sIgE в сыворотках этих детей определяются реже (30%) и в более низкой концентрации [0,71(0,6;0,98) МЕ/мл против 2,8 (1,6;3,4) МЕ/мл у здоровых,  $p = 0,005$ ].

Что касается уровней цитокинов, то IL-4 определялся только в сыворотках детей с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки [2,97(1,09;4,3) пг/мл], в то время как IL-10 был обнаружен у всех детей: 11,6(6,8;16,5) пг/мл – I группа, 9,4(4,5;14,8) пг/мл – II группа, с достоверно большей концентрацией у детей с язвенно-эрозивными гастритами 17,8 (15,1; 25,1) пг/мл,  $p < 0,05$ .

Таким образом, нами выявлены различия в содержании sIgE к *H.pylori* в зависимости от характера поражения слизистой желудка/ДПК и наличия аллергии. У детей с аллергическими заболеваниями на фоне повышенного уровня общего IgE синтез sIgE к *H.pylori* преобладает над IgA ответом в силу атопической направленности иммунного ответа. А у детей с ХГД без атопии синтез sIgE к *H.pylori* обусловлен переключением иммунного ответа на Th2 тип, определяющий длительную персистенцию ми-

кроба в СО желудка. При этом благоприятное течение ХГД сопровождается низким уровнем sIgE, тогда как эрозивно-язвенные процессы в СО характеризуются недостаточным уровнем sIgE, даже на фоне повышенного содержания IL-4. Снижению активности иммунного ответа при инфекции *H.pylori*, компенсаторно способствует высокий уровень IL-10. В условиях хронического воспаления слизистой гастроудоденальной зоны продукция sIgE к *H.pylori* ассоциирует с благоприятным течением гастродуоденальной и аллергической патологией и может расцениваться как защитная реакция организма.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? Gut 2008; 57: 561-567
2. Teye B, Enquesselassie F, Tsegaye A, Medhin G, Davey G, Venn A. Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2015;45:882-890.
3. Lionetti E., Leonardi S., Lanzafame A et al. *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014; 20(46): 17635-17647.
4. Berczi L., Sebestyen A., Fekete B., Tamassy K., Kopper L. IgE-containing cells in gastric mucosa with and without *Helicobacter pylori* infection. 2000; 196 (12): 831-834.
5. Канарейцева Т. Д., Чернуцкая С. П., Гервазиева В. Б., Сухарева Г. В. Морфоиммунологические критерии диагностики гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010; 2:22-26.

### ALLERGIC DISEASES AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION PART 1. sIgE HUMORAL IMMUNE RESPONSE TO *H. PYLORI*

Gervazieva V. B., Mazurina S. A., Ilintseva N. V.

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines & Sera, Moscow, Russia

Serum samples, taken from 12-17 aged children with allergic and concomitant gastrointestinal diseases have been analyzed by ELISA for the total IgE, IL-4, IL-10, IgG, IgA and sIgE to *H.pylori*. IgE-response to *H.pylori* prevailed over IgA and IgG Abs and was enhanced in groups of children with allergic diseases and chronic gastroduodenitis, particularly during the exacerbation of allergy. Among children with erosive and ulcerous gastritis and also in group of non-allergic patients with chronic gastroduodenitis, the levels and frequency of sIgE to *H.pylori* were significantly lower than in healthy controls. The secretion of sIgE to *H.pylori* is supposed as one of the protective mechanisms under the conditions of chronic mucosal inflammation, associated with favorable outcomes of gastrointestinal diseases.

*Key words:* allergy, sIgE к *H.pylori*, chronic gastroduodenitis