

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* ЧАСТЬ 2. sIgE СЕКРЕТОРНЫЙ ОТВЕТ К *H. PYLORI*

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

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

У детей с аллергическими заболеваниями и сопутствующей воспалительной гастропатологией методом ИФА в копрофильтратах определяли содержание CagA, IL-17, sIgA и sIgE к *H. pylori* и его антигену CagA. Наиболее высокое содержание IL-17 и sIgA, выявленное у детей с хроническими гастродуоденитами без аллергии, было ассоциировано с подтвержденной инфицированностью *H. pylori*. В то же время у детей с хроническими гастродуоденитами на фоне аллергических заболеваний и у детей с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки секреторный иммунный ответ был представлен sIgE к *H. pylori*, его более высоким содержанием у последних. Полученные нами данные свидетельствуют о защитной роли sIgE к *H. pylori*, наряду с sIgA, при *H. pylori* инфекции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

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

*Helicobacter pylori* колонизирует слизистую оболочку (СО) желудка в раннем детстве и постоянно стимулирует иммунитет на протяжении всей жизни, обеспечивая субклиническое воспаление гастродуоденальной зоны, которое отмечается и у детей с аллергическими заболеваниями. У небольшой части инфицированных (около 20%) развиваются эрозивно-язвенные поражения СО и еще меньше злокачественные заболевания. Имеются доказательства в пользу слабой обратной связи между распространенностью инфекции *H. pylori* и аллергией, но с возрастом отмечается смещение ассоциации, обусловленное некоторыми социально-экономическими факторами, в том числе применением антибиотиков [1].

Биологический механизм, предложенный для объяснения превентивного действия *H. pylori* на аллергию, заключается в снижении антигенного стимула для генерации Treg клеток у лиц без хеликобактерной инфекции. Отсутствие адекватной стимуляции Th1 клеток при сниженной функции врожденного иммунитета и его Treg клеток способствует поляризации иммунного ответа в сторону гиперфункции Th2 клеток опосредующих IgE ответ [2]. Были получены новые данные о роли местного иммунитета слизистых оболочек в становле-

нии хронического гастрита с персистенцией *H. pylori* и его обратной ассоциации с атопией и астмой [3]. Показана регулирующая роль естественных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3 Treg клеток и цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$  в подавлении адаптивного Th1/Th17 ответа, характерного для острого гастрита [4]. Оказалось также, что в условиях дефицита общего IgE (>2 кЕ/л) *H. pylori* инфекция имеет более тяжелое течение с развитием эрозивно-язвенного гастродуоденита у детей [5]. Роль секреторного IgA (sIgA) хорошо известна в защите от патогенов в СО, секреторный компонент которого не разрушается под действием протеолитических ферментов. При субклиническом течении хеликобактерной инфекции антигенная стимуляция может быть недостаточной для определяемых уровней sIgA. IgE, филогенетически более древний иммуноглобулин, осуществляющий защиту СО, и в отличие от других изотипов иммуноглобулинов, иницируется, прежде всего, низкими дозами естественно секретируемых антигенов персистирующими микроорганизмами, к которым относится и *H. pylori*. При хронической персистенции микроба уровни sIgE могут быть высокими по сравнению с другими иммуноглобулинами.

В этой связи целью работы было оценить IgE секреторный иммунный ответ к *H.pylori* и его CagA-АГ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с атопической реактивностью.

**Материалы и методы.** Исследование проводили в той же группе детей с хроническими гастродуоденитами (ХГД), среди которых 22 человека (I группа) имели аллергические заболевания (БА, АР, АтД). 12 детей с ХГД без аллергии составили II группу исследования и 35 детей с эрозиями слизистой желудка/или язвенной болезнью ДПК – III группу.

Методом ИФА в коммерческих наборах определяли содержание sIgA в слюне, а в надосадках проб фекалий (копрофильтратах) оценивали уровень IL-17. Концентрацию CagA, sIgE к *H.pylori* и его антигену CagA определяли также методом ИФА, используя рекомбинантный rCagA fr4, моноклональные АТ к нему, конъюгат моноклональных анти-IgE-АТ (ООО «Полигност» С.-Петербург) и IgE-референс реагенты фирмы «Dr. Foocke» (Германия). В качестве твердой фазы использовали планшеты с корпускулярным антигеном *H.pylori* (ИФА-Хеликобактер-IgG ЗАО «ЭКОлаб») и сорбированные rCagA fr4 антигеном в концентрации 1 мкг/мл. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0.

**Результаты.** В секреторном иммунитете у детей с ХГД без аллергии (II и III группы) уровень sIgA в слюне превышал нормальные показатели (57-260 мкг/мл) в 50 % и 66 % случаев [Me = 2247(81;4000) мкг/мл и 1465(131;1463) мкг/мл]. У детей с аллергопатологией повышенные уровни sIgA отмечались реже (15 %) и концентрация их была ниже [140,8(12,7;550,7) мкг/мл], чем у детей без аллергии. В надосадках проб фекалий уровень sIgA у детей с ХГД без аллергии оказался выше [18,2(13,3;31,2) мкг/мл,  $p = 0,023$ ], чем у детей на фоне аллергии и у детей с эрозивно-язвенным поражением СО желудка [8,5(0;18,04) мкг/мл; 7(0;19,2) мкг/мл]. При этом, повышенное содержание sIgA в копрофильтратах у детей с ХГД без аллергии коррелировало с подтвержденной инфицированностью *H.pylori* ( $R = 0,64$ ,  $p = 0,04$ ). Оказалось также, что уровень IL-17 в кишечном секрете этих детей был достоверно выше [37,7(33,8; 42,1) пг/мл,  $p = 0,005$ ], чем у детей с аллергией и у детей с эрозивно-язвенным пораже-

нием СО гастродуоденальной зоны [9,62(6,3; 19,7) пг/мл; 17,76 (6,92; 26,5) пг/мл].

Обнаружение CagA в копрофильтратах составило 43 % у детей I группы, 30 % во II группе и у 57 % детей в III группе. При этом его концентрация у детей с положительной уреазной активностью была значимо выше по сравнению с таковой у детей с отрицательной активностью [1(0,6;1,5) мкг/мл и 0,5(0,4; 0,6) мкг/мл]. Можно полагать, что малые концентрации CagA *H.pylori* соответствуют низкой степени обсемененности слизистой *H.pylori*, не дающей положительных результатов в уреазных методах исследования.

Особый интерес представляло определение sIgE к *H.pylori* в содержимом кишечника, поскольку более 90 % всего IgE секретируется через эпителий ЖКТ, где он осуществляет свою защитную роль от патогенов. Оказалось, что в надосадочной жидкости проб фекалий у детей с ХГД sIgE к *H.pylori* и его CagA определяются с высокой частотой, соответственно, в 89 % и 65 % случаев в I группе, в 100 % и 58 % случаев – во II группе, в 97 % и 77 % – в III группе, и наибольшее содержание sIgE к *H.pylori* [Me = 4,6(2,0;5,4) МЕ/мл] выявляется у детей с эрозивно-язвенным поражением СО желудка и ДПК ( $p = 0,04$ ) по сравнению с детьми двух других групп [2,3 (0,4; 8,7) МЕ/мл и 3,2 (2,2; 10,2) МЕ/мл соотв.]. Уровень sIgE к CagA *H.pylori* практически не различался во всех исследуемых группах [1,5(0,7;2,4); 1,2(0,6;1,3); 1,4(1,1;2,0) МЕ/мл]. У детей с ХГД и аллергией выявлена прямая корреляция между сывороточными sIgE к *H.pylori* и секреторными sIgE в кишечном секрете ( $R = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ) и обратная связь с sIgA ( $R = - 0,52$ ,  $p = 0,029$ ), что в целом характерно для иммунного ответа при аллергии.

Таким образом, у детей с хроническими гастродуоденитами без аллергии выявлено повышенное содержание sIgA и IL-17, свидетельствующее об участии Th1/Th17 в секреторном иммунном ответе на инфицирование *H.pylori*. В то же время у детей с аллергическими заболеваниями и хроническими гастродуоденитами, а также у детей с эрозивно-язвенными поражениями СО желудка иммунный ответ представлен преимущественно sIgE к *H.pylori* и его CagA, с более высоким содержанием этих антител у последних, что может свидетельствовать о переключении секреторного иммунитета на Th2 тип ответа, осуществляю-

щий с помощью sIgE, наряду с sIgA, защитную роль при *H.pylori*-ассоциированной инфекции слизистой желудочно-кишечного тракта.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu A.H. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4), 860-865.
2. Rad R., Brenner L., Bauer S., et al. CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup> T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization *in vivo*. *Gastroenterology.* 2006;131(2):525-37.
3. Lee S.P., Lee S.Y., Kim J.H., et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection, IgE hypersensitivity, and allergic disease in Korean adults. *Helicobacter.* 2015; 20(1): 49-55.
4. Hussain K., Letley D.P., Greenaway A.B., Winter J.A. et al. *Helicobacter pylori*-mediated protection from allergy is associated with IL-10-secreting peripheral blood regulatory T cells. *Front. Immunol.* 2016; 7: 71-86.
5. Magen E., Schlesinger M., David M., Ben-Zion I., Vardy D. Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: e27-e33

### ALLERGIC DISEASES AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION PART 2. sIgE MUCOSAL IMMUNE RESPONSE TO *H. PYLORI*

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

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

The levels of sIgA, CagA, IL-17, sIgE-to *H.pylori* and to CagA have been analyzed by ELISA in the samples of coprofiltrates, taken from children with allergy and concomitant gastrointestinal diseases. Anti-*H.pylori* and anti-CagA sIgE have been elevated in groups of patients with allergic diseases in combination with chronic gastroduodenitis and among children with erosive and ulcerous lesions, being the most significant among the last group. Non-allergic patients with chronic gastroduodenitis were characterized by the highest concentration of IL-17 and sIgA, which was associated with the confirmed *H.pylori* infection. Our data demonstrates that sIgE to *H.pylori*, together with sIgA, represent a part of protective mechanisms during the *H.pylori*-associated gastrointestinal pathology.

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

### СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ЖЕЛЕЗО-МОЛИБДЕНОВЫХ ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТОВ

Гегте И. Ф.<sup>1,2</sup>, Медведева С. Ю.<sup>1,2</sup>, Остроушко А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет»; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», Екатеринбург, Россия

При введении железо-молибденовых полиоксометаллатов (ПОМ) крысам выявлено накопление белков теплового шока (БТШ) в тимусе и селезенке без изменения гистологической структуры органов, что свидетельствует как о стрессирующем действии ПОМ, так и о защитном действии БТШ. Увеличение апоптоза лимфоцитов и H1 фракции гистоновых белков могут быть показателями, предшествующими деструктивным изменениям в органах иммунопоэза.

*Ключевые слова:* тимус, селезенка, белки теплового шока, апоптоз

Разработка средств адресной доставки лекарственных препаратов на основе наночастиц, в том числе железо-молибденовых полиоксометаллатов (ПОМ), требует подробного исследования их влияния на органы иммунной системы. Одним из механизмов повреждающего