

**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У ИНФИЦИРОВАННЫХ  
*HELICOBACTER PYLORI* БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ**

Мохонова Е.В.,

Лапин В.А.,

Мелентьев Д.А.,

Новиков Д.В.,

Неумоина Н.В.,

Перфилова К.М.,

Неумоина М.В.,

Трошина Т.А.,

Шутова И.В.,

Новиков В.В.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний  
Новгород, Россия

**ANALYSIS OF THE STATE OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH  
CHRONIC GASTRITIS INFECTED WITH *HELICOBACTER PYLORI***

Mokhonova E.V.,

Lapin V.A.,

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)  
ISSN 2313-7398 (Online)

Melent'ev D.A.,

Novikov D.V.,

Neumoina N.V.,

Perfilova K.M.,

Neumoina M.V.,

Troshina T.A.,

Shutova I.V.,

Novikov V.V.

I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology  
and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Резюме.** *Helicobacter pylori* считается этиологическим агентом хронического гастрита и ряда других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Иммунный ответ на *H. pylori* характеризуется развитием как провоспалительных, так и толерогенных реакций. На этом фоне предполагается также возможность формирования аутоиммунных сдвигов. Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа состояния иммунитета у больных хроническим гастритом в стадии обострения, ассоциированным и не ассоциированным с инфицированием *H. pylori*. В работе использовали образцы цельной периферической крови (n=50) и плазмы крови (n=49) больных с впервые выявленным хроническим гастритом в стадии обострения, у которых с помощью ПЦР в реальном времени в желудочном соке тестировалось наличие или отсутствие ДНК *H. pylori*.

В периферической крови больных с помощью проточной цитофлуорометрии и моноклональных антител оценивали относительное содержание CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клеток (Т-регуляторы) и CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток (IL-17 продуцирующие клетки), с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени определяли уровень мРНК FoxP3 и мРНК IL-17A, с применением иммуноферментного анализа определяли концентрацию IL-2 и IL-23. Показано, что у *H. pylori*-инфицированных больных хроническим гастритом в стадии обострения в сопоставлении с больными, не инфицированными *H. pylori*, в крови не изменяется содержание CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клеток, CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток, а также уровень мРНК FoxP3 и мРНК IL-17A. Поскольку равновесие между популяциями Th17 клеток и Т-регуляторов модулируется IL-2, который важен для генерации популяции Т-регуляторов, но ингибирует поляризацию иммунного ответа в сторону Th17 клеток, мы провели сравнительную оценку содержания IL-2 в крови больных хроническим гастритом. У всех больных выявлено повышение содержания IL-2 в сравнении с нормой. При этом концентрация IL-2 в крови инфицированных

*H. pylori* больных была статистически значимо выше, чем у больных, не инфицированных *H. pylori*. Важным регулятором функции Th17 клеток является также IL-23, индуцирующий дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th17 клетки, принимающих участие в воспалительных и аутоиммунных реакциях. В связи с этим мы провели определение уровня этого цитокина в крови больных хроническим гастритом. Выявлено многократное повышение концентрации IL-23 в сравнении с нормальным уровнем и более высокое содержание IL-23 у *H. pylori*-инфицированных больных в сравнении с неинфицированными больными. На основании полученных данных можно заключить, что повышение концентрации IL-23 не исключает возможности формирования аутоиммунных сдвигов с его участием у лиц с хеликобактерной инфекцией, однако вопрос требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, лимфоциты, проточная цитофлуориметрия, ОТ-ПЦР, мРНК

**Abstract.** *Helicobacter pylori* is considered an etiological agent of chronic gastritis and a number of other diseases of the gastrointestinal tract. The immune response to *H. pylori* is characterized by the development of both pro-inflammatory and tolerogenic reactions. Against this background, the possibility of forming autoimmune shifts is also assumed. The purpose of the present work was to conduct a comparative analysis of the state of immunity in patients with chronic gastritis in the exacerbation stage associated with and not associated with *H. pylori* infection. There were used whole peripheral blood (n=50) and serum (n=49) samples from 162 patients with primary chronic gastritis at the exacerbation stage, in which the presence or absence of *H. pylori* DNA was tested by real-time PCR in gastric juice.

In the peripheral blood of patients, the relative content of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells (T regulators) and CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> cells (IL-17 producing cells) was evaluated using flow cytometry and monoclonal antibodies, the level of mRNA FoxP3 and mRNA IL-17A was determined using real time RT-PCR, and the concentration of IL-2 and IL-23 was determined using enzyme immunoassay. It has been shown that in *H. pylori*-infected patients with chronic gastritis in the exacerbation stage in comparison with patients not infected with *H. pylori*, the content of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells, CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> cells does not change in the blood, with also the level of mRNA FoxP3 and mRNA IL-17A. Since the equilibrium between the populations of Th17 cells and T regulators is modulated by IL-2, which is important for generating the population of T regulators, but inhibits polarization of the immune response towards the Th17 of cells, we conducted a comparative assessment of the serum IL-2 level in patients with chronic gastritis. All patients showed an increase in IL-2 content in comparison with the norm. In this case, the concentration of IL-2 in the blood of infected *H. pylori* patients was statistically significantly higher than in *H. pylori*-uninfected patients. An important regulator of the function of Th17 cells is also IL-23, which induces the differentiation of naive T-lymphocytes into Th17 cells involved in inflammatory and autoimmune reactions. In this regard, we determined the level of this cytokine in the blood of patients with chronic gastritis. Multiple increase of IL-23 concentration in comparison with normal level and higher content of IL-23 in *H. pylori*-infected patients in comparison with uninfected patients were revealed. On the basis of the obtained data, it can be concluded that an increase in the concentration of IL-23 does not exclude the possibility of forming autoimmune shifts with its participation in persons with helicobacter infection, but the issue requires further study.

**Key words:** Helicobacter pylori, chronic gastritis, lymphocytes, flow cytometry, RT-PCR, mRNA

## 1 Введение

2 В настоящее время показана связь между инфицированием организма  
3 агентами бактериальной и вирусной природы и развитием аутоиммунных  
4 заболеваний разного характера. Стало очевидным, что эволюционные  
5 процессы могут стимулировать фиксацию генетических вариаций, которые  
6 увеличивают или уменьшают степень иммунологической защиты организма  
7 от инфекций, но также приводят к более высокому риску развития  
8 аутоиммунных заболеваний [11]. В группу инфекционных агентов, которые  
9 могут служить потенциальными факторами развития аутоиммунных  
10 заболеваний включен *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Данный микроорганизм  
11 находится в центре пристального внимания с момента своего открытия в  
12 1982 г. Он встречается у более, чем 60 процентов населения планеты. В  
13 настоящее время его считают основным этиологическим фактором гастрита и  
14 язвенной болезни, а также фактором, вовлеченным в генез рака и лимфомы  
15 желудка MALT-типа [12, 18]. Характерной особенностью хеликобактерной  
16 инфекции является то, что у значительного процента зараженных она  
17 протекает практически бессимптомно, что, несомненно, сильно затрудняет ее  
18 идентификацию [9]. Одним из факторов, влияющих на подобное положение  
19 вещей, считают способность *H. pylori* воздействовать на иммунный ответ  
20 хозяина, направляя его в сторону усиления толерогенных процессов [5]. На  
21 фоне толерогенного действия показана возможность влиять на развитие  
22 аутоиммунных и аллергических заболеваний [8, 16, 20, 31]. То есть  
23 существует достаточно сложная и неоднозначная картина влияния *H. pylori*  
24 на иммунологические процессы организма, в том числе на состояние  
25 иммунитета и цитокинового статуса у больных хроническим гастритом.  
26 Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа  
27 состояния иммунитета у больных с хроническим гастритом в стадии

28 обострения, ассоциированным и не ассоциированным с инфицированием *H.*  
29 *pylori*.

### 30 **Материалы и методы**

31 Исследование проводили согласно биоэтическим и этическим  
32 принципам, установленным Хельсинской декларацией (принятой в июне  
33 1964 г. (г. Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (г.  
34 Форталеза, Бразилия). В соответствии со статьей 24 конституции РФ и  
35 Хельсинской декларацией (1964 г.), все пациенты дали информированное  
36 согласие на использование биологического материала в научном  
37 исследовании. Проведение данного исследования одобрено локальным  
38 комитетом по этике ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной  
39 Роспотребнадзора (протокол №6 от 25.11.2021). В работе использовали  
40 образцы цельной периферической—крови (n=50) и плазмы крови (n=49)  
41 больных с впервые выявленным хроническим гастритом в стадии  
42 обострения, проходивших лечение в клинике инфекционных болезней ФБУН  
43 «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Диагноз  
44 хронический гастрит подтверждали проводимым алгоритмом исследования с  
45 детализацией жалоб и времени их появления, проведением  
46 эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с забором биопсии слизистой оболочки  
47 из антрального отдела и тела желудка, морфологическим исследованием  
48 биоптатов слизистой. При выполнении исследования в серии  
49 предварительных наблюдений было проведено сопоставление результатов  
50 ПЦР (определение ДНК *H. pylori* в желудочном соке) с анализом  
51 обсемененности образцов биопсии слизистой антрального отдела и тела  
52 желудка *H. pylori*, а также сопоставление результатов ПЦР с выделением *H.*  
53 *pylori* в культуру и анализом образцов с помощью MALDI-TOF  
54 спектрометрии с использованием аппарата Autoflex Speed LRF (Bruker  
55 Daltonics, Германия). Во всех случаях было обнаружено полное совпадение



56 результатов ПЦР, анализа биопсии и результатов спектрометрии. В связи с  
57 этим в дальнейшей работе мы использовали только определение ДНК *H.*  
58 *pylori* в желудочном соке методом ПЦР в реальном времени с  
59 использованием набора «РеалБест ДНК *Helicobacter pylori*», производства  
60 «Вектор-Бест», Россия.

61 В первую группу вошли лица с *H. pylori*-ассоциированными гастритами  
62 (n=26), а во вторую – с гастритами, не связанными с *H. pylori*-инфекцией  
63 (n=24).

64 Периферическую кровь забирали в объеме 10 мл в вакуумные  
65 пробирки с динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) (Vacuette,  
66 Германия) и использовали в дальнейшем исследовании.

67 Из образцов цельной периферической крови выделяли лейкоцитарную  
68 фракцию клеток. В отдельной пробирке смешивали 1 мл крови и 10 мл  
69 раствора для лизиса эритроцитов (1x Red Blood Cell (1x RBC) Lysis Buffer,  
70 eBioscience, США), аккуратно перемешивали и инкубировали 10 минут при  
71 комнатной температуре. Лейкоциты осаждали центрифугированием 5 минут  
72 (400g, 2-8°C) и промывали 0,9% NaCl. Лейкоциты ресуспендировали в 400  
73 мкл буфера для цитометрии (Flow cytometry staining Buffer solution,  
74 eBioscience, США). Для фенотипирования Th17 проводили поверхностное  
75 окрашивание моноклональными антителами Anti-Human CD4-FITC, Anti-  
76 Human CD161-PE (eBioscience, США). Для фенотипирования Т-регуляторных  
77 лимфоцитов клетки окрашивали моноклональными антителами Anti-Human  
78 CD4-FITC (eBioscience, США), фиксировали и пермеабилizировали  
79 соответствующим набором буферных растворов (Fixation/Permeabilization  
80 Diluent, Permeabilization Buffer 10X, eBioscience, США) и добавляли  
81 моноклональные антитела Anti-Human FoxP3-PE (eBioscience, США). Клетки  
82 анализировали на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter,  
83 США). Использовали программное обеспечение CytExpert (Beckman Coulter,  
84 США). Т-хелперы 17 типа (Th17) и Т-регуляторы (T-reg) определяли как

85 клетки фенотипа  $CD4^+CD161^+$  и клетки фенотипа  $CD4^+FoxP3^+$   
86 соответственно [10, 11].

87 Содержание цитокинов IL-2 и IL-23 определяли в плазме крови с  
88 помощью иммуноферментных наборов «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ»  
89 («Вектор Бест», Россия) и «Human IL-23 Platinum ELISA» («eBioscience»,  
90 США). При анализе результатов в качестве нормы использовали данные  
91 производителей наборов и результаты, представленные в работах других  
92 авторов. За норму принимали концентрацию IL-2 не выше 10 пг/мл [2],  
93 концентрацию IL-23 не выше 40 пг/мл [30].

94 Относительный уровень мРНК IL-17A и FoxP3, определяли в  
95 периферической крови методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Для этого из  
96 200 мкл периферической крови выделяли нуклеиновую кислоту с  
97 использованием набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, РФ) и инкубировали с  
98 DNase I RNase-free (Fermentas, EU) для удаления ДНК, согласно  
99 рекомендациям производителей. Полученный препарат РНК использовали в  
100 реакции обратной транскрипции с использованием статистических затравок  
101 и M-MLV RT (Invitrogen, США). С полученной комплементарной ДНК  
102 проводили дуплексную полимеразную цепную реакцию в реальном времени.  
103 Реакционная смесь, содержала 20 mM Tris-HCl pH 8.4, 50 mM KCl, 1,5 mM  
104 MgCl<sub>2</sub>, 0,4 mM дНТФ, по 10 пг прямого, обратного праймеров и  
105 флуоресцентно меченых зондов, как для исследуемой мРНК (IL-17A или  
106 FoxP3), так и для референсной мРНК тирозин 3-монооксигеназа /триптофан  
107 5-монооксигеназа активационного протеина зета (YWHAZ), 5 единиц  
108 активности полимеразы TaqF (Amplysens, Россия) и 2 мкл комплементарной  
109 ДНК. Реакцию проводили в амплификаторе DPrime5 (ООО «ДНК -  
110 Технология, Россия) при следующих температурных условиях: 94°C – 10  
111 мин, 45 циклов амплификации (94°C – 30 сек, 55°C – 30 сек, 72°C – 30 сек).  
112 Первичная структура используемых праймеров и зондов представлена в  
113 таблице 1.

114 Уровень исследуемой мРНК (X) рассчитывали относительно мРНК  
115 референсного гена (N) с использованием значений пороговых циклов  
116 амплификации Ct по формуле:  $2^{-(CtN-CtX)}$ .

117 Статистическую обработку полученных результатов проводили с  
118 помощью компьютерной программы GraphPadPrism 8 (GraphPadSoftware,  
119 США). Исследованные количественные показатели представлены в виде Me  
120 (25%-75%), где Me- медиана, 25% -нижний квартиль, 75% - верхний  
121 квартиль. Для сопоставления двух независимых групп использовали  
122 двусторонний U-критерий Манна-Уитни, предварительно проведя проверку  
123 на нормальное распределение значений. Корреляционный анализ проводили  
124 методом ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами  
125 полагали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## 126 **Результаты**

127 В крови больных хроническим гастритом проанализировано  
128 содержание клеток фенотипа  $CD4^+FoxP3^+$  от всех  $CD4^+$  Т-лимфоцитов.  
129 Обнаружено, что у пациентов, положительных по *H. pylori*, медиана  
130 содержания клеток фенотипа  $CD4^+FoxP3^+$  составила 2,37 (1,52 – 4,45) %. В то  
131 же время у пациентов с отсутствием хеликобактерной инфекции этот  
132 показатель составил 2,31 (1,92 - 5,58)% (рис.1). Количество клеток фенотипа  
133  $CD4^+FoxP3^+$  у пациентов с наличием *H. pylori* статистически значимо не  
134 отличалось от пациентов, у которых *H. pylori* не было выявлено.

135 С помощью ОТ-ПЦР в реальном времени был определен  
136 относительный уровень мРНК гена, кодирующего FoxP3. Статистически  
137 значимых различий в экспрессии гена FoxP3 у больных, инфицированных и  
138 не инфицированных *H. pylori*, обнаружено не было, что находится в  
139 соответствии с результатами цитофлуорометрического анализа (рис.2).

140 Цитофлуорометрический анализ популяций  $CD4^+$  клеток показал, что  
141 относительное содержание Т-лимфоцитов фенотипа  $CD4^+CD161^+$  у  
142 положительных по *H. pylori* пациентов с обострением хронического гастрита

143 статистически значимо не отличалось от количества CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток у  
144 больных хроническим гастритом в стадии обострения, но не  
145 инфицированных *H. pylori*. Медиана содержания Т-лимфоцитов фенотипа  
146 CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> у пациентов с положительным тестом на *H. pylori* составила  
147 9,94 (8,89 - 12,36)% от всех CD4<sup>+</sup> клеток, у пациентов, негативных по *H.*  
148 *pylori*, - 10,84 (8,74 – 14,40)% от всех CD4<sup>+</sup> клеток (рис.3).

149 Наряду с цитофлуорометрическим анализом содержания CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>  
150 клеток в крови больных хроническим гастритом был определен  
151 относительный уровень мРНК IL-17A (рис.4). В крови больных,  
152 инфицированных *H. pylori*, как и в крови больных, отрицательных по этому  
153 показателю, содержание мРНК IL-17A статистически значимо не  
154 различалось, что соответствует полученным данным по содержанию  
155 CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> клеток.

156 В сыворотке крови больных хроническим гастритом в стадии  
157 обострения был определен уровень цитокинов IL-2 и IL-23. Медиана  
158 концентрации IL-2 у пациентов, положительных по *H. pylori*, составила 18,51  
159 (17,67 – 19,34) пг/мл, у отрицательных - 16,84 (16,21 – 17,28) пг/мл (рис.5). В  
160 сыворотке крови пациентов, инфицированных *H. pylori*, выявлено  
161 статистически значимое повышение уровня IL-2 в сравнении с группой  
162 пациентов, не инфицированных *H. pylori* ( $p < 0,0001$ ).

163 У отрицательных по *H. pylori* пациентов медиана концентрации IL-23  
164 составила 294,8 [259,1 - 362,9] пг/мл. В то же время у положительных по *H.*  
165 *pylori* пациентов она была статистически значимо выше и составила 419,8  
166 [324,2 - 625,4] пг/мл ( $p = 0,0008$ ) (рис.6). В обоих случаях уровень IL-23  
167 многократно превышал показатели нормы.

## 168 Обсуждение

169 В настоящее время хорошо известно, что Т-клетки, продуцирующие IL-  
170 17 и IFN- $\gamma$ , играют преобладающую роль в иммунитете против *H. pylori*, а  
171 регуляторные Т-клетки способны подавлять эти Т-клеточные функции и

172 обладают толерогенным действием [15]. У *H. pylori*-инфицированных  
173 пациентов в слизистой желудка обнаружено повышенное содержание Т-  
174 регуляторов, которое положительно коррелирует с тяжестью хронического  
175 гастрита [14]. Ранее нами была проведена оценка способности *H. pylori*  
176 модулировать дифференцирующее действие на Т-лимфоциты при прямом  
177 контакте в условиях *in vitro*, что оценивалось по изменению содержания в  
178 культуре Т-регуляторов фенотипа  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ . Было показано, что  
179 при прямом контакте с *H. pylori* количество Т-регуляторов увеличивается в  
180 2,5 раза. Одновременно регистрировалось многократное повышение  
181 продукции Т-клетками IL-10 [1].

182 Представлены сообщения о локальных изменениях количества Т-  
183 регуляторов в слизистой оболочке желудка и об увеличении их количества в  
184 периферической крови больных с  $CagA^+$  *H. pylori* инфекцией, которое  
185 определялось по уровню  $CD4^+CD25^{hi}$  клеток. Однако, в крови больных с  
186  $CagA^-$  *H. pylori* инфекцией уровень  $CD4^+CD25^{hi}$  клеток оставался  
187 соответствующим норме [29]. В исследовании Hussain K. с соавторами  
188 показано, что содержание  $FoxP3^+$  клеток среди  $CD4^+CD25^{hi}$  клеток  
189 периферической крови и уровень мРНК  $FoxP3$  не различались между  
190 инфицированными и неинфицированными *H.pylori* донорами [13], что  
191 соответствует полученным нами данным об отсутствии различий между  
192 инфицированными и неинфицированными *H. pylori* больными хроническим  
193 гастритом, содержанию в периферической крови  $CD4^+FoxP3^+$  Т-клеток и  
194 мРНК  $FoxP3$ .

195 Наряду с оценкой влияния *H. pylori* на популяцию Т-регуляторов в  
196 условиях *in vitro* ранее нами была проведена также оценка влияния *H. pylori*  
197 на популяции  $CD4^+CD161^+$  Т-клеток, которые являются IL-17 -  
198 продуцирующими клетками и перекрываются с популяцией Th17 клеток,  
199 играющей важную роль в развитии иммунного ответа на *H. pylori*. Было  
200 показано, что при прямом контакте с *H. pylori* содержание  $CD4^+CD161^+$  Т-

201 лимфоцитов не изменяется на фоне многократного повышения концентрации  
202  $\text{INF-}\gamma$  [3]. В то же время имеются сообщения о повышении уровня Th17  
203 клеток, продуцирующих IL-17 в слизистой желудка инфицированных *H.*  
204 *pylori* лиц [10].

205 По данным литературы количество Th17 клеток в крови здоровых  
206 доноров составляет 6-7% от всех  $\text{CD4}^+$  клеток [19, 27]. Содержание Т-клеток  
207 фенотипа  $\text{CD4}^+\text{CD161}^+$  у тестированных больных обеих групп превышало  
208 представленные в литературе контрольные показатели  $\text{CD4}^+\text{CD161}^+$  клеток в  
209 крови здоровых доноров.

210 Молекула CD161, известная как молекула, относящаяся  
211 лектиноподобным рецепторам натуральных киллеров, участвует в клеточной  
212 передаче сигналов и активации клеток. Имеются противоречивые данные о  
213 специфичности этой молекулы по отношению к Th17 клеткам, поскольку она  
214 экспрессируется в различной степени на многих других популяциях Т-  
215 клеток, включая наивные Т-клетки,  $\text{CD4}^+$  Т-клетки памяти, Th2 и Т-  
216 регуляторные клетки [4, 21, 25].

217 Определение мРНК IL-17A, продукция которого характерна для Th17  
218 клеток, также не обнаружило различий между *H. pylori*-инфицированными и  
219 *H. pylori*- не инфицированными больными. Известно несколько изоформ IL-  
220 17, самыми распространенными из которых являются IL-17A и IL-17C. В  
221 слизистой желудка больных с хеликобактерной инфекцией недавно был  
222 обнаружен повышенный уровень мРНК IL-17C, уровень IL-17A не менялся в  
223 ответ на инфицирование *H. pylori* [28]. Однако, существуют и  
224 противоположные данные, свидетельствующие о повышении и понижении  
225 экспрессии мРНК IL-17 в слизистой разных отделов желудка при  
226 хеликобактерной инфекции [24]. Данных о содержании IL-17A в крови при  
227 хеликобактерной инфекции в доступной литературе нами не обнаружено.

228 Таким образом, полученные в рамках настоящей работы результаты  
229 свидетельствуют об отсутствии на системном уровне изменений в

230 содержания регуляторных CD4<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> клеток, мРНК FoxP3, мРНК IL-17A и  
231 близкой к Th17 популяции CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> Т-клеток у инфицированных *H.*  
232 *pylori* больных хроническим гастритом.

233 Известно, что равновесие между популяциями Th17 клеток и T-reg  
234 модулируется IL-2, который важен для генерации популяции Т-регуляторов,  
235 но ингибирует поляризацию иммунного ответа в сторону Th17 клеток.  
236 Делеции в гене, кодирующем IL-2, блокада антителами против IL-2,  
237 разрушение сигнальных путей путем устранения транскрипционного фактора  
238 STAT5 приводит к дифференцировке в сторону популяции Th17 клеток [17].  
239 Мы оценили уровень IL-2 в крови больных хроническим гастритом в стадии  
240 обострения. Обнаружено повышение сывороточного содержания IL-2 в  
241 крови *H. pylori*-инфицированных лиц, что вероятно является свидетельством  
242 смещения равновесия популяций Т-клеток в сторону T-reg и объясняет  
243 отсутствие повышенного содержания у *H. pylori*-инфицированных больных  
244 уровня не только CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup> Т-клеток, а также отсутствие различий в  
245 содержании мРНК IL-17A.

246 Еще одним важным регулятором функции Th17 клеток является IL-23,  
247 основной ролью которого является индукция дифференцировки наивных Т-  
248 лимфоцитов в Th1 и Th17 клетки, принимающих участие в воспалительных и  
249 аутоиммунных реакциях [26]. Интерлейкин-23 (IL-23) относится к семейству  
250 IL-12. Показано, что IL-23 повышает секрецию IL-17, в то время как IL-12  
251 опосредует специфическое ингибирование продукции IL-17. Считается, что  
252 за счет этого IL-23 играет роль провоспалительного цитокина, стимулируя  
253 продукцию Т-лимфоцитами IL-17 [22]. IL-23 может выступать в качестве  
254 промотора аутоиммунного воспаления, в отличие от IL-12, который  
255 парадоксальным образом обеспечивает защиту от аутоиммунного воспаления  
256 [23]. Нами получены данные о многократном повышении уровня IL-23 в  
257 крови больных хроническим гастритом, что отражает наличие  
258 воспалительных процессов, сопровождающих течение острой фазы

259 заболевания. Кроме того, получены данные о статистически значимом  
260 подъеме содержания IL-23 в крови *H. pylori*-инфицированных больных в  
261 сравнении с больными, у которых *H. pylori* не был выявлен. Это указывает  
262 как на провоспалительное действие IL-23, развивающееся при обострении  
263 хронического гастрита, так и на возможную провокацию этим цитокином  
264 аутоиммунных реакций. Показано, что слизистыми поверхностями *H. pylori*-  
265 инфицированных лиц продуцируется повышенное количество IL-23, которое  
266 поддерживает продукцию IL-17, результатом чего является стимуляция  
267 воспаления [6, 7]. Известно, что повышенное содержание IL-23  
268 ассоциируется с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, такими как  
269 ревматоидный артрит и множественный склероз [30]. Полученные нами  
270 результаты не исключают возможного участия IL-23 в формировании  
271 аутоиммунных сдвигов у лиц с хеликобактерной инфекцией, однако вопрос  
272 требует дальнейшего изучения.



РИСУНКИ

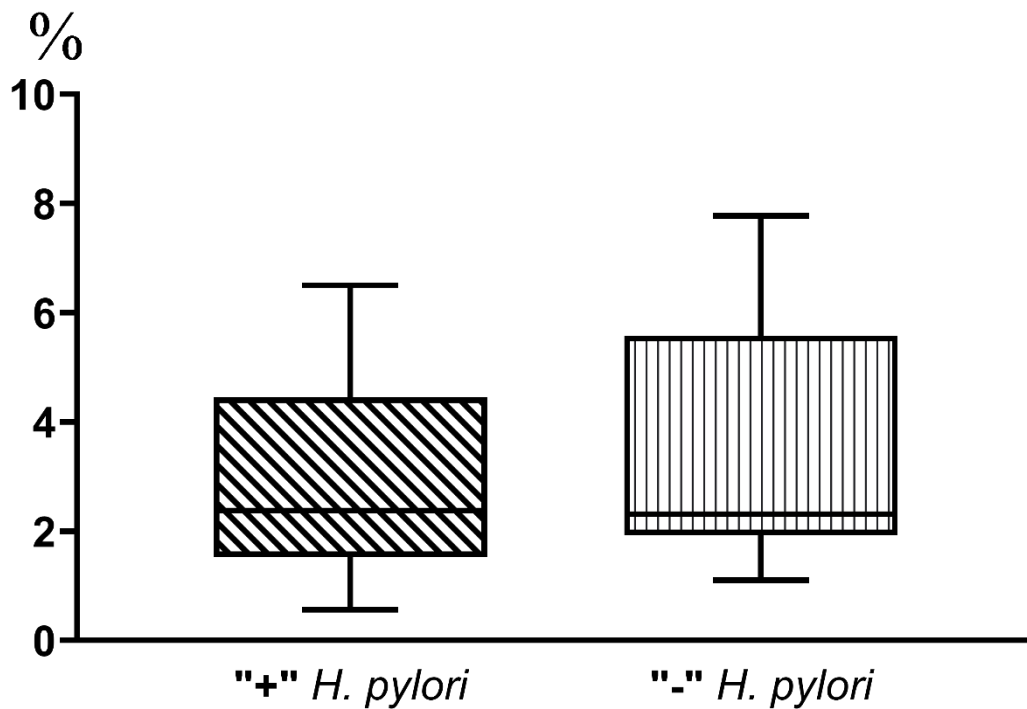


Рисунок 1. Содержание  $CD4^{+}FoxP3^{+}$  клеток в периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H. pylori* (% от  $CD4^{+}$  Т-лимфоцитов)

Figure 1. The content of  $CD4^{+}FoxP3^{+}$  cells in the peripheral blood of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori* (% of  $CD4^{+}$  T-lymphocytes)

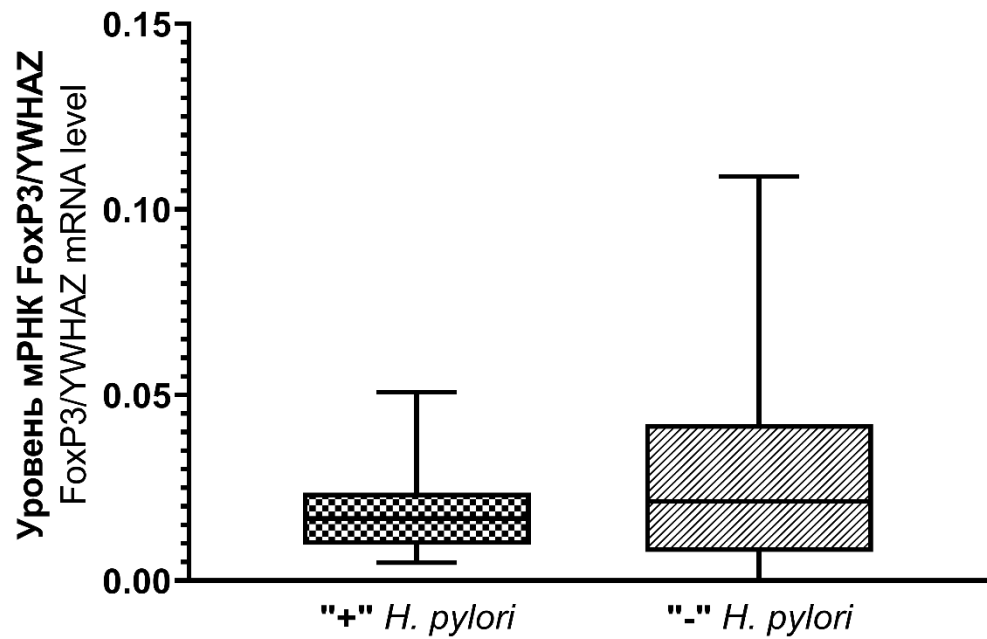


Рисунок 2. Уровень мРНК FoxP3 относительно мРНК YWHAZ в периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H. pylori*.

Figure 2. The level of FoxP3 mRNA relative to YWHAZ mRNA in the peripheral blood of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori*.

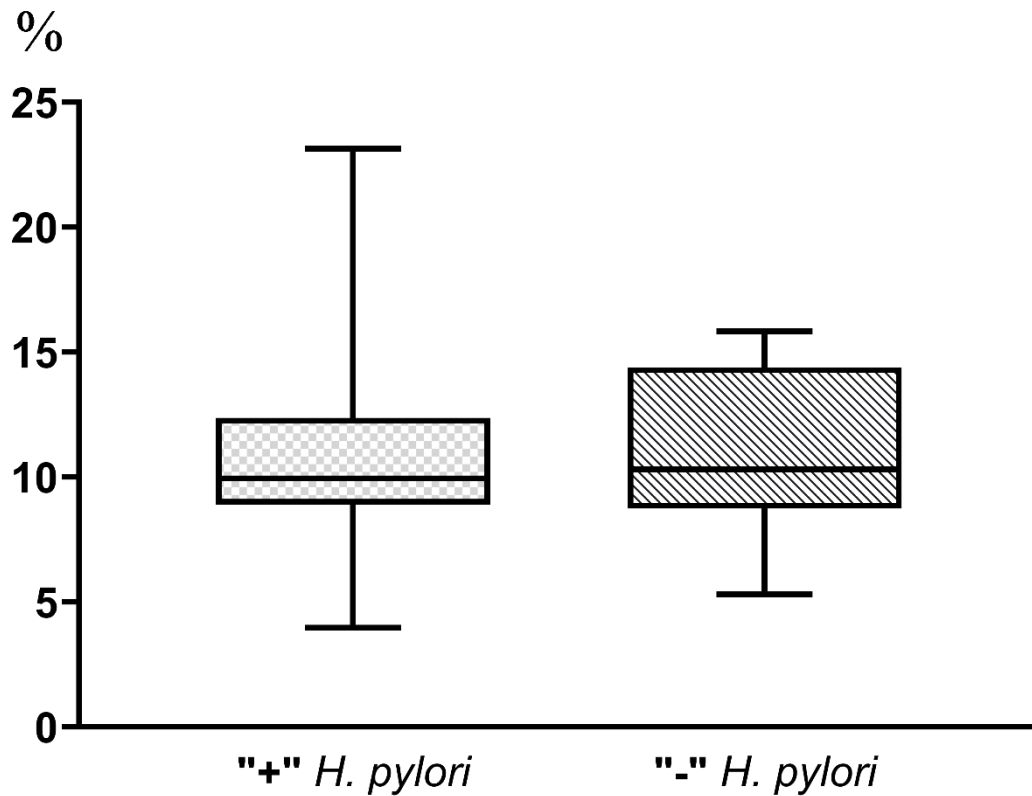


Рисунок 3. Содержание  $CD4^+CD161^+$  клеток в периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H.pylori* (% от  $CD4^+$  Т-лимфоцитов)

Figure 3. The content of  $CD4^+CD161^+$  cells in the peripheral blood of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori* (% of  $CD4^+$  T-lymphocytes)

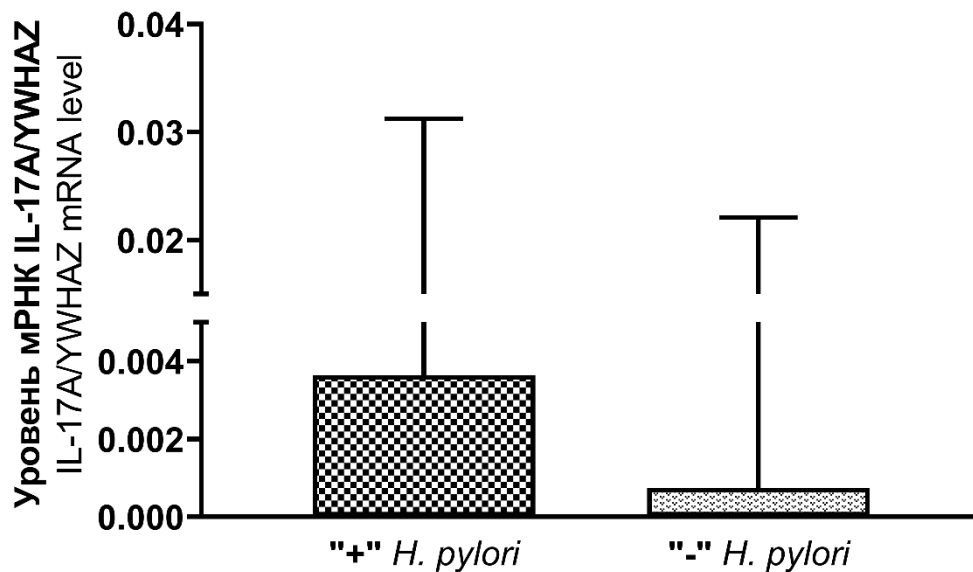


Рисунок 4. Уровень мРНК IL-17A относительно мРНК YWHAZ в периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H. pylori*

Figure 4. The level of IL-17A mRNA relative to YWHAZ mRNA in the peripheral blood of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori*

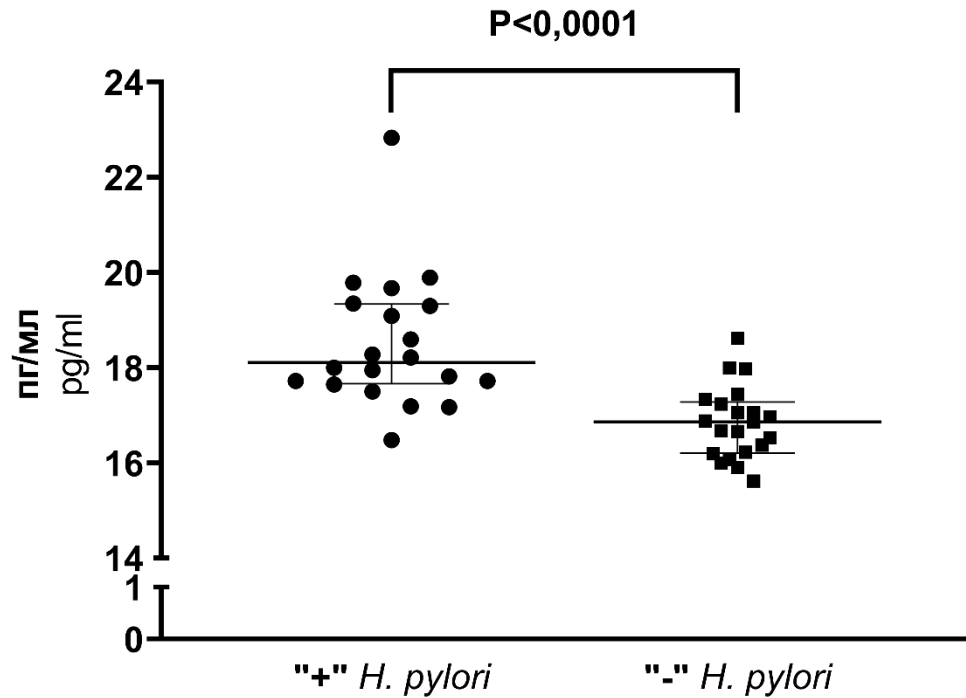


Рисунок 5. Содержание IL-2 в сыворотке крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H.pylori*.  
Примечание.  $p < 0,001$  достоверные отличия при  $p \leq 0,05$

Figure 5. IL-2 content in the blood serum of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori*  
Note.  $p < 0.001$  significant differences at  $p \leq 0.05$

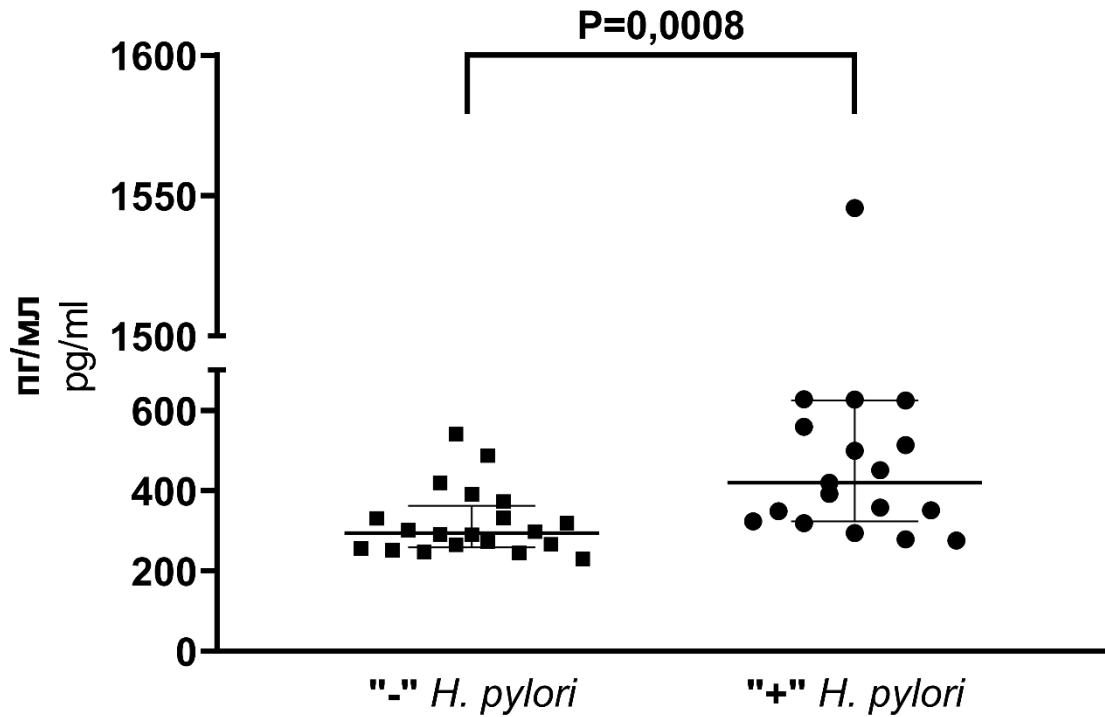


Рисунок 6. Содержание IL-23 в сыворотке крови больных хроническим гастритом, инфицированных (+) и не инфицированных (-) *H.pylori*  
Примечание.  $p=0,008$  достоверные отличия при  $p \leq 0,05$

Figure 6. IL-23 content in the blood serum of patients with chronic gastritis infected with (+) and not infected with (-) *H. pylori*  
Note.  $p=0.008$  significant differences at  $p \leq 0.05$

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Первичная структура олигонуклеотидов

**Table 1.** Primary structure of oligonucleotides

мРНК mRNA	Праймер Primer	Первичная структура (5' – 3') Primary structure (5' – 3')
IL-17	прямой forward	TCTGTGATCTGGGAGGCAAAGT
	обратный revers	GGAGTTGGGGCAGTGTGGAG
	зонд probe	ROX- TGGGAACGTGGACTACCACATGAACTCT - BHQ-2
FoxP3	прямой forward	GAGAAGCTGAGTGCCATGCA
	обратный revers	GGAGCCCTTGTCGGATGAT
	зонд probe	FAM- TGCCATTTTCCCAGCCAGGTGG -BHQ-1
YWHAZ	прямой forward	TGCAATGATGTACTGTCTCT
	обратный	ACTGATCGACAATCCCTTTC

	revers	
	зонд probe	Cy5- АТТАСТАССГТТАСТТGGCTGAGGTTGCC - BHQ-2



## МЕТАДААННЫЕ

### Адрес для переписки:

Мохонова Екатерина Валерьевна - научный сотрудник лаборатории иммунохимии

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

Тел.: +7 (987) 740-99-18 (моб.).

E-mail: [ekaterinamohonova@yandex.ru](mailto:ekaterinamohonova@yandex.ru)

### Contacts:

Ekaterina V. Mokhonova – researcher at Immune Chemistry Laboratory

Nizhniy Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, 71m Malaya Yamskaya Str., Nizhniy Novgorod, 603950, Russian Federation

Phone: +7 (987) 740-99-18 (mobile).

E-mail: [ekaterinamohonova@yandex.ru](mailto:ekaterinamohonova@yandex.ru)

### Соавторы

**Лапин В. А.** – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

**Мелентьев Д. А.** – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт

*эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Новиков Д. В.** – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Неумоина Н.В.** – к.м.н., главный врач Клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Перфилова К.М.** – к.м.н., заместитель главного врача клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Неумоина М. В.**– к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Трошина Т.А.** – заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия*

**Шутова И. В.** – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Новиков В. В.** – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией иммунохимии  
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

### **Co-authors**

**Lapin V.A.**, Junior Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina  
Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and  
Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Melent'ev D.A.**, Junior Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N.  
Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and  
Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Novikov D.V.**, PhD (Biology), Docent, Leading Researcher at Immune Chemistry  
Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of  
Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Neumoina N.V.**, PhD (Medicine), Head Physician, Infectious  
Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Perfilova K.M.**, PhD (Medicine), Deputy Head Physician, Infectious  
Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Neumoina M.V.**, PhD (Medicine), *Head of the Department*, Infectious  
Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Troshina T.A.**, *Head of the Department*, Infectious

Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Shutova I.V.**, PhD (Medicine), *Head of the Department*, Infectious

Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Novikov V.V.**, Bio.Sc. D., Professor, Head at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Анализ состояния иммунитета у инфицированных *Helicobacter pylori* больных хроническим гастритом**

**Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Новиков Д.В., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Трошина Т.А., Шутова И.В., Новиков В.В.**

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

**Analysis of the state of immunity in patients with chronic gastritis infected with *Helicobacter pylori***

Mokhonova E.V., Lapin V.A., Melent'ev D.A., Novikov D.V., Neumoina N.V., Perfilova K.M., Neumoina M.V., Troshina T.A., Shutova I.V., Novikov V.V.,

*I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

Количество страниц текста (10), количество рисунков (6), количество таблиц (1).

Работа предназначена для раздела журнала: оригинальная статья (Original articles)

Дата отправления работы: 19.04.2021

Подписи авторов:

**Мохонова Е.В**

**Лапин В.А**

**Мелентьев Д.А.**

**Новиков Д.В.**

**Неумоина Н.В.**

**Перфилова К.М.**

**Неумоина М.В.**

**Трошина Т.А.**

**Шутова И.В.**

**Новиков В.В.**

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

**Анализ состояния иммунитета у инфицированных *Helicobacter pylori*  
больных хроническим гастритом**

**Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Новиков Д.В., Неумоина  
Н.В., Перфилова К.М., Неумоина М.В., Трошина Т.А., Шутова И.В.,  
Новиков В.В.**

*ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Analysis of the state of immunity in patients with chronic gastritis infected  
with *Helicobacter pylori***

*Mokhonova E.V., Lapin V.A., Melent'ev D.A., Novikov D.V., Neumoina N.V.,  
Perfilova K.M., Neumoina M.V., Troshina T.A., Shutova I.V., Novikov V.V.*

*I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology  
and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

**Мохонова Е. В.** - научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН  
*«Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и  
микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний  
Новгород, Россия*

**Mokhonova E.V.**, Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina  
Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and  
Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Лапин В. А.** – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии  
*ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт*

*эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»*

*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Lapin V.A.**, Junior Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Мелентьев Д. А.** – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт

*эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»*

*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Melent'ev D.A.**, Junior Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Новиков Д. В.** – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»

*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Novikov D.V.**, PhD (Biology), Docent, Leading Researcher at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Неумоина Н.В.** – к.м.н., главный врач Клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»

*Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Neumoina N.V.**, PhD (Medicine), Head Physician, Infectious

Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Перфилова К.М.** – *к.м.н., заместитель главного врача клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Perfilova K.M.**, PhD (Medicine), Deputy Head Physician, Infectious Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Неумоина М. В.** – *к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия*

**Neumoina M.V.**, PhD (Medicine), *Head of the Department*, Infectious Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Трошина Т.А.** – *заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия*

**Troshina T.A.**, *Head of the Department*, Infectious Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation



**Шутова И. В.** – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

**Shutova I.V.**, PhD (Medicine), *Head of the Department*, Infectious Diseases Clinic, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Новиков В. В.** – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»  
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

**Novikov V.V.**, Bio.Sc. D., Professor, Head at Immune Chemistry Laboratory, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## **Хеликобактер и иммунитет**

*Helicobacter* and immunity

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, лимфоциты, проточная цитофлуориметрия, ОТ-ПЦР, мРНК

**Key words:** *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, lymphocytes, flow cytofluorimetry, RT-PCR, mRNA

### **Адрес для переписки:**

Мохонова Екатерина Валерьевна - научный сотрудник лаборатории иммунохимии

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

Тел.: +7 (987) 740-99-18 (моб.).

E-mail: [ekaterinamohonova@yandex.ru](mailto:ekaterinamohonova@yandex.ru)

**Contacts:**

Ekaterina V. Mokhonova – researcher at Immune Chemistry Laboratory

Nizhniy Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, 71m Malaya Yamskaya Str., Nizhniy Novgorod, 603950, Russian Federation

Phone: +7 (987) 740-99-18 (mobile).

E-mail: [ekaterinamohonova@yandex.ru](mailto:ekaterinamohonova@yandex.ru)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	<p>Матвейчев А.В., Талаева М.В., Талаев В.Ю., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Лапаев Д.Г., Мохонова Е.В., Цыганова М.И., Коптелова В.Н., Никитина З.И., Лапин В.А., Мелентьев Д.А.</p> <p>Влияние <i>Helicobacter pylori</i> на дифференцировку Т-регуляторных клеток // Анализ риска здоровью. 2017. № 1. С. 21-28.</p>	<p>Matveichev A.V., Talaeva M.V., Talaev V.Yu., Neumoina N.V., Perfilova K.M., Lapaev D.G., Mokhonova E.V., Tsyganova M.I., Koptelova V.N., Nikitina Z.I., Lapin V.A., Melent'ev D.A.</p> <p>Influence exerted by <i>Helicobacter pylori</i> on regulatory T-cells differentiation. <i>Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis</i>, 2017, no. 1, pp. 21–28.</p>	<p><a href="https://journal.fcisk.ru/2017/1/3">https://journal.fcisk.ru/2017/1/3</a></p> <p>[doi:10.21668/health.risk/2017.1.03.english]</p>
2	<p>Синяков А.А., Смирнова О.В., Каспаров Э.В.</p> <p>Показатели некоторых цитокинов у больных</p>	<p>Sinyakov A.A., Smirnova O.V., Kasparov E.V.</p> <p>Indicators of some</p>	<p><a href="https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-nekotoryh-tsitokinov-u-">https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-nekotoryh-tsitokinov-u-</a></p>

	<p>хроническим, хроническим атрофическим гастритом на фоне <i>Helicobacter pylori</i>-инфекции // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11, № 5-2. С. 124-128.</p>	<p>cytokines in patients with chronic, chronic atrophic gastritis with <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Sibirskiy zhurnal estestvennykh nauk i sel'skogo khozyaystva = Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2019, vol.11, no. 5-2, pp. 124-128.</i></p>	<p><a href="#">bolnyh-hronicheskim-hronicheskim-atroficheskim-gastritom-na-fone-helicobacter-pylori-infektsii</a> [doi:10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-124-128]</p>
3	<p>Цыганова М.И., Талаева М.В., Талаев В.Ю., Неумоина Н.В., Перфилова К.М., Мохонова Е.В., Лапин В.А., Мелентьев Д.А. Влияние <i>Helicobacter pylori</i> на содержание провоспалительных Т-клеточных цитокинов и продуцирующих их субпопуляций // Анализ риска здоровью. 2018. №3. С. 120-127.</p>	<p>Tsyganova M.I., Talaeva M.V., Talaev V.Yu., Neumoina N.V., Perfilova K.M., Mokhonova E.V., Lapin V.A., Melent'ev D.A. Influence exerted by <i>Helicobacter pylori</i> on concentrations of anti-inflammatory T-cell cytokines and subpopulations that produce them. <i>Analiz riska zdorov'yu =</i></p>	<p><a href="https://journal.fcisk.ru/2018/3/13">https://journal.fcisk.ru/2018/3/13</a> [doi: 10.21668/health.risk/2018.3.13.eng]</p>

		<i>Health Risk Analysis</i> , 2018, no. 3, pp. 120-127.	
4	Afzali B., Mitchell P. J., Edozie F. C., Povoleri G.A.M., Dowson S.E., Demandt L., Walter G., Canavan J.B., Scotta C., Menon B., Chana P.S., Khamri W., Kordasti S., Heck S., Grimbacher B., Tree T., Cope A. P., Taams L. S., Lechler R.I., John S., Lombardi G. CD161 expression characterizes a subpopulation of human regulatory T cells that produces IL-17 in a STAT3-dependent manner. <i>European Journal of Immunology</i> , 2013, vol. 43, no. 8, pp. 2043–2054.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677517/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677517/</a>  [doi:10.1002/eji.201243296]
5	Altobelli A., Bauer M., Velez K., Cover T.L., Müller A. <i>Helicobacter pylori</i> VacA Targets Myeloid Cells in	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890606/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890606/</a>  [doi:10.1128/mBio.

	the Gastric Lamina Propria To Promote Peripherally Induced Regulatory T-Cell Differentiation and Persistent Infection. <i>mBio</i> , 2019, vol. 10, no. 2: e00261-19.		00261-19]
6	Caruso R., Pallone F., Monteleone G. Emerging role of IL-23/IL-17 axis in <i>H pylori</i> -associated pathology. <i>World. J. Gastroenterol.</i> , 2007, vol. 13, no. 42, pp. 5547–5551.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17948927/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17948927/</a> [doi: 10.3748/wjg.v13.i42.5547]
7	Caruso R., Fina D., Paoluzi O.A., Blanco G.D.V., Stolfi C., Rizzo A., Caprioli F., Sarra M., Andrei F., Fantini M.C., MacDonald T.T., Pallone F., Monteleone G. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in <i>Helicobacter pylori</i> -infected gastric mucosa. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2008,	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200634/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200634/</a> [doi:10.1002/eji.200737635]

	<i>vol. 38, no. 2, pp. 470-478.</i>		
8	Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in <i>Helicobacter pylori</i> infections. <i>World J. Gastroenterol.</i> , 2017, <i>vol. 23, no. 22, pp. 3964-3977.</i>	–	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473117/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473117/</a>  [doi:10.3748/wjg.v23.i22.3964]
9	Chojnacki C., Popławski T., Błońska A., Błasiak J., Romanowski M., Chojnacki J. Expression of tryptophan hydroxylase in gastric mucosa in symptomatic and asymptomatic <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Arch. Med. Sci.</i> , 2019, <i>vol. 15, no. 2, pp.416-423.</i>	–	<a href="https://www.archiveofmedicalscience.com/Expression-of-tryptophan-hydroxylase-in-gastric-mucosa-in-symptomatic-and-asymptomatic,68557,0,2.html">https://www.archiveofmedicalscience.com/Expression-of-tryptophan-hydroxylase-in-gastric-mucosa-in-symptomatic-and-asymptomatic,68557,0,2.html</a>  [doi:10.5114/aoms.2018.76928]
10	Dixon B.R.E.A, Hossain R., Patel R.V., Algood H.M.C. Th17 Cells in <i>Helicobacter pylori</i> Infection: a Dichotomy of Help and Harm. <i>Infect. Immun.</i> , 2019, <i>vol. 87, no 11: e00363-19.</i>	–	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803329/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803329/</a>  [doi:10.1128/IAI.00363-19]

11	<p>Dominguez-Andres J., Netea M.G. Impact of Historic Migrations and Evolutionary Processes on Human Immunity. <i>Trends in Immunology</i>, 2019, vol. 40, no. 12, pp. 1105–1119.</p>	–	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786023/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786023/</a> [doi:10.1016/j.it.2019.10.001]</p>
12	<p>FitzGerald R., Smith S.M. An Overview of <i>Helicobacter pylori</i> Infection. <i>Methods Mol. Biol.</i>, 2021, vol. 2283, pp 1-14.</p>	–	<p><a href="https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-1302-3_1">https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-1302-3_1</a> [doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1]</p>
13	<p>Hussain K., Letley D.P., Greenaway A.B., Kenefeck R., Winter J.A., Tomlinson W., Rhead J., Staples E., Kaneko K., Atherton J.C., Robinson K. <i>Helicobacter pylori</i>-Mediated Protection from Allergy Is Associated with IL-10-Secreting Peripheral Blood Regulatory T Cells. <i>Front. Immunol.</i>, 2016, vol. 7, pp. 71.</p>	–	<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779884/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779884/</a> [doi: 10.3389/fimmu.2016.00071]</p>



14	Jang T.J. The number of Foxp3-positive regulatory T-cells is increased in <i>Helicobacter pylori</i> gastritis and gastric cancer. <i>Pathol. Res. Pract.</i> , 2010, vol. 206, no. 1, pp. 34-38.	—	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819643/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819643/</a> [doi:10.1016/j.prp.2009.07.019]
15	Kandulski A., Malfertheiner P., Wex T. Role of regulatory T-cells in <i>H. pylori</i> -induced gastritis and gastric cancer. <i>Anticancer Research</i> , 2010, vol. 30, no. 4, pp. 1093-1103.	—	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530414/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530414/</a> [PMID:20530414]
16	Lankarani K.B., Honarvar B., Athari S.S. The Mechanisms Underlying <i>Helicobacter Pylori</i> -Mediated Protection against Allergic Asthma. <i>Tanaffos</i> , 2017, vol. 16, no. 4, pp. 251-259.	—	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849681/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849681/</a> [PMID: 29849681. PMCID: PMC5971755]
17	Laurence A., Tato C. M., Davidson T.S., Kanno Y., Chen Z., Yao Z., Blank	—	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17363300/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17363300/</a>

	R.B., Meylan F., Siegel R., Hennighausen L., Shevach E.M., O' shea J.J. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. <i>Immunity</i> , 2007, vol. 26, no. 3, pp. 371–381.		[doi:10.1016/j.immuni.2007.02.009]
18	Leja M., Axon A., Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. <i>Helicobacter</i> , 2016, vol. 21, no. 1, pp. 3-7.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531531/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531531/</a> [doi:10.1111/hel.12332]
19	Li L., He J., Zhu L., <a href="#">Yang Y.</a> , <a href="#">Jin Y.</a> , <a href="#">Jia R.</a> , <a href="#">Liu X.</a> , <a href="#">Liu Y.</a> , <a href="#">Sun X.</a> , <a href="#">Li Z.</a> The Clinical Relevance of IL-17-Producing CD4 <sup>+</sup> CD161 <sup>+</sup> Cell and Its Subpopulations in Primary Sjögren's Syndrome. <i>Journal of Immunology Research</i> , 2015, vol. 1, pp. 1–15.	–	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578753/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578753/</a> [doi:10.1155/2015/307453]
20	Magen E., Delgado J-S. Helicobacter pylori and	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587</a>

	skin autoimmune diseases. <i>World J. Gastroenterol.</i> , 2014, vol. 20, no. 6, pp. 1510-1516.		<a href="#">626/</a> [doi:10.3748/wjg.v2 0.i6.1510]
21	Maggi L., Santarasci V., Capone M., Peired A., Frosali F., Crome S.Q., Querci V., Fambrini M., Liotta F., Levings M.K., Maggi E., Cosmi L., Romagnani S., Annunziato F. CD161 is a marker of all human IL-17- producing T-cell subsets and is induced by RORC. <i>European Journal of Immunology</i> , 2010, vol. 40, no. 8, pp. 2174–2181.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20486123/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20486123/</a> [doi:10.1002/eji.200940257]
22	Hoeve M.A., Savage N.D.L., Tjitske de Boer., Langenberg D.M.L., Malefyt Ren de Waal., Ottenhoff T.H.M., Verreck F.A.W. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2006, vol. 36,	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482511/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16482511/</a> [doi: I 10.1002/eji.200535 239]

	<i>no. 3, pp. 661-670.</i>		
23	<p>Murphy C.A., Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W., McClanahan T., Kastelein R.A., Sedgwick J.D., Cua D.J. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. <i>J. Exp. Med.</i>, 2003, vol. 198, no. 12, pp. 1951-1957.</p>	–	<p><a href="https://rupress.org/jem/article/198/12/1951/39928/Divergent-Pro-and-Anti-inflammatory-Roles-for-IL-23">https://rupress.org/jem/article/198/12/1951/39928/Divergent-Pro-and-Anti-inflammatory-Roles-for-IL-23</a></p> <p>[doi:10.1084/jem.20030896]</p>
24	<p>Outlioua A., Badre W., Desterke C., Echarki Z., El Hammani N., Rabhi M., Riyad M., Karkouri M., Arnoult D., Khalil A., Akarid K. Gastric IL-1<math>\beta</math>, IL-8, and IL-17A expression in Moroccan patients infected with <i>Helicobacter pylori</i> may be a predictive signature of severe pathological stages. <i>Cytokine</i>, 2020,</p>	–	<p><a href="https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03008966/document">https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03008966/document</a></p> <p>[doi:10.1016/j.cyto.2019.154893]</p>

	<i>vol. 126, pp. 154893.</i>		
25	Ramesh R., Kozhaya L., McKevitt K., Djuretic I.M., Carlson T.J., Quintero M.A., McCauley J.L., Abreu M.T., Unutmaz D., Sundrud M.S. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. <i>J. Exp. Med.</i> , 2014, vol. 211, no. 1, pp. 89-104.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395888/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395888/</a> [doi:10.1084/jem.20130301]
26	Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., Barbera L.L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. <i>Front. Immunol.</i> , 2021, vol. 12, pp. 637829.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692806/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692806/</a> [doi:10.3389/fimmu.2021.637829]
27	Shen H., Goodall J.C., Gaston J.S.H. Frequency and phenotype of	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479869/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479869/</a>

	<p>peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i>, 2009, vol. 60, no.6, pp. 1647–1656.</p>		<p>[doi:10.1002/art.24568]</p>
28	<p>Tanaka S., Nagashima H., Cruz M., Uchida T., Uotani T., Abreu J.A.J., Mahachai V., Vilaichone R., Ratanachu-ek T., Tshering L, Graham D.Y, Graham D.Y., Yamaoka Y. Interleukin-17C in Human Helicobacter pylori Gastritis. <i>Infect. Immun.</i>, 2017, vol. 85, no. 10:e00389-17.</p>	–	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739826/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739826/</a> [doi:10.1128/IAI.00389-17]</p>
29	<p>Wang S.K., Zhu H.F., He B.S., Zhang Z.Y., Chen Z.T., Wang Z.Z., Wu G.L. CagA<sup>+</sup> H. pylori infection is associated with polarization of T helper cell immune responses in</p>	–	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17589941/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17589941/</a> [doi:10.3748/wjg.v13.i21.2923]</p>

	gastric carcinogenesis. <i>World J. Gastroenterol.</i> , 2007, vol. 13,no.21, pp. 2923-2931.		
30	Zaky D.S.E., El-Nahrery E.M.A. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. <i>Int.</i> <i>Immunopharmacol.</i> , 2016, vol. 31, pp. 105-108.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709220/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709220/</a>  [doi:10.1016/j.intimp.2015.12.011]
31	Zuo Z.T., Ma Y., Sun Y., Bai C.Q., Ling C.H., Yuan F.L. The Protective Effects of Helicobacter pylori Infection on Allergic Asthma. <i>Int. Arch. Allergy Immunol.</i> , 2021, vol. 182, no. 1, pp. 53-64.	–	<a href="https://www.karger.com/Article/FullText/508330">https://www.karger.com/Article/FullText/508330</a>  [doi:10.1159/000508330]