



Иммунологические нарушения у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр

Волынец Г.В.¹, Хавкин А.И.², Никитин А.В.¹, Сковрцова Т.А.¹, Кокиашвили В.С.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)

² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация; 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, Россия

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Сковрцова Т.А., Кокиашвили В.С. Иммунологические нарушения у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 21–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-21-30

✉ Для переписки:

Волынец

Галина Васильевна

volynec_g@mail.ru

Волынец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии

Никитин Артём Вячеславович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии; ассистент кафедры гастроэнтерологии ФДПО

Сковрцова Тамара Андреевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии; доцент кафедры гастроэнтерологии; заведующая отделением гастроэнтерологии; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы

Кокиашвили Виолетта Спартаковна, к.м.н., врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог; ассистент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования

Резюме

Согласно современным представлениям, хронический гастрит — группа фенотипически схожих заболеваний, основой которых является поражение слизистой оболочки желудка различного генеза и различным потенциалом регенерации. Особый интерес представляет группа пациентов (в представленной статье — это дети), у которых поражения слизистой оболочки желудка ассоциированы с текущим инфекционным процессом обусловленным сочетанием двух причинно-значимых факторов — *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). Полученные в результате исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета, аутоиммунитета и системы интерферона данные показывают значительные нарушения иммунологической реактивности у детей с хроническим гастритом, ассоциированным *H. pylori* и ВЭБ. Выявлены дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, нарушение функции В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия и выраженный дисбаланс системы интерферонов с значительным снижением индуцированного синтеза ИФН-α и ИФН-γ лейкоцитами крови. Доказано угнетающее действие ВЭБ на различные звенья иммунитета, что обуславливает необходимость проведения иммунокорректирующего лечения. Результаты исследования могут свидетельствовать о триггерной роли ВЭБ в развитии аутоиммунного гастрита.

Ключевые слова: хронический гастрит, аутоиммунный гастрит, дети, вирус Эпштейна-Барр, *Helicobacter pylori*, система интерферонов, В лимфоциты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XWLJHD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-21-30>

Immunological disorders in children with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin², A.V. Nikitin¹, T.A. Skvortsova¹, V.S. Kokiashvili¹

¹ Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, (2, st. Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Kokiashvili V.S. Immunological disorders in children with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 21–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-21-30

✉ **Corresponding author:**

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Galina V. Volynets, MD, Chief Researcher, Head of the Gastroenterology Department; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery of the Federal Postgraduate Educational Institution; ORCID: 0000-0002-5413-9599

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Artyom V. Nikitin, Candidate of Medical Sciences, leading researcher at the Department of Gastroenterology; Assistant, Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education; ORCID: 0000-0001-8837-9243

Tamara A. Skvortsova, Candidate of Medical Sciences, leading researcher at the Department of Gastroenterology; Associate Professor, Department of Gastroenterology; Head of the Department of Gastroenterology; chief freelance pediatric gastroenterologist of the Moscow Department of Health; ORCID: 0000-0002-6525-8665

Violetta S. Kokiashvili, Candidate of Medical Sciences, Pediatrician, Gastroenterologist; Assistant at the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education; ORCID: 0009-0005-6939-4495

Summary

According to modern concepts, chronic gastritis is a group of phenotypically similar diseases, the basis of which is the lesion of the gastric mucosa of different genesis and different regeneration potential. Of particular interest is the group of patients (children in the presented article) in whom gastric mucosa lesions are associated with the current infectious process caused by a combination of two causative factors — *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and Epstein-Barr virus (EBV). The data obtained as a result of the study of cellular and humoral immunity, autoimmunity and interferon system show significant disorders of immunological reactivity in children with chronic gastritis associated with *H. pylori* and VEB. The imbalance of T-lymphocyte subpopulations, impaired function of B-lymphocytes, dysimmunoglobulinemia and pronounced imbalance of interferon system with a significant decrease in induced synthesis of IFN- α and IFN- γ by blood leukocytes were revealed. The suppressive effect of VEB on various links of immunity was proved, which necessitates immunocorrective treatment. The results of the study may indicate the trigger role of VEB in the development of autoimmune gastritis.

Keywords: chronic gastritis, autoimmune gastritis, children, Epstein-Barr virus, *Helicobacter pylori*, interferon system, B lymphocytes

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Исследования иммунологических изменений, возникающих под влиянием инфекционных факторов, которые ассоциируются с хроническим гастритом, таких как *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1–7], показали, что *H. pylori*, благодаря высвобождению токсинов-эффекторов/белков, включается ассоциированный с цитотоксином ген A (CagA), везикулы наружной мембраны (OMV), внешний воспалительный белок (OipA), ген вакуолизирующего цитотоксина A (VacA), белок наружной мембраны (OMP), белок A,

активирующий нейтрофилы (NepA), и др. [8–11], которые обладают выраженным цитопатогенным действием. Хорошо исследованы два фактора вирулентности *H. pylori* — CagA и VacA. При этом, CagA *H. pylori*, связан с более тяжелым течением заболевания и может влиять на клеточные процессы. VacA выполняет множество функций, от индукции апоптоза до регуляции иммунной системы [12]. Оба влияют на форму клеток и воздействуют на иммунные клетки, что может быть причиной образования повышенного уровня аутоантител [12].

Возможности иммунной системы организма человека могут представлять для *H. pylori* фатальную угрозу, и чтобы избежать элиминации *H. pylori* обладает рядом механизмов защиты. Так, наличие у *H. pylori* уникального пучка вращающихся жгутиков, необходимы для проникновения в слой слизи. Они состоят из двух белков-флагелинов, которые не распознаются рецепторами, сигнализирующими об опасности и благодаря этому *H. pylori* способен «ускользнуть» от иммунитета [10, 13–16]. Кроме того, на поверхности *H. pylori* имеется игольчатая структура — система секреции типа IV (T4SS), с помощью которой происходит проникновение и транспортировка в клетки-хозяева продукта гена A, ассоциированного с цитотоксином (CagA), или других патогенных факторов.

Тем не менее, рецепторами распознавания, расположенными на эпителиальных клетках желудка, ассоциированные с патогенами молекулярные структуры *H. pylori* и бактериальные антигены *H. pylori* распознаются и представляются антиген-презентирующим клеткам (нейтрофилы и антиген-представляющие клетки — моноциты и дендритные клетки), которые инициируют иммунный ответ на *H. pylori* [17]. Они стимулируют наивные CD4+ Т-клетки и индуцируют антигенспецифические ответы клетками Th1 [9, 18, 19, 20] и клетками Th17 [9, 20]. Клетки Th1 секретируют IFN- γ и регулируют клеточный иммунитет, а клетки Th17 секретируют IL-17 и поддерживают слизистый барьер и способствуют элиминации патогенов локализованных на поверхности слизистых оболочек. Дифференцировка подмножества клеток Th1 и Th17 наряду с их сигнатурными цитокинами имеет решающее значение для надлежащего контроля инфекции, в то время как было показано, В-клетки и антитела не требуются для контроля инфекции *H. pylori* [8, 9]. Кроме того, клетки Th1 и Th17 вовлечены в инициирование и развитие иммунопатологических реакций в слизистой оболочке желудка вследствие воспаления, проявляющегося гистологически в виде атрофического гастрита, компенсаторной гиперплазией эпителия и кишечной метаплазии у экспериментально инфицированных моделей и людей с симптомами заболевания [9, 21, 22].

Свидетельством активации иммунной системы организма после фиксации на эпителии желудка *H. pylori* является синтез провоспалительных цитокинов с последующим накоплением в слизистой желудка различных видов иммунокомпетентных клеток. Активированные иммунные клетки, в свою очередь, также дополнительно секретируют разнообразные медиаторы межклеточного взаимодействия, что способствует эффективной презентации компонентов антигена *H. pylori* Т- и В-клеткам,

обуславливая особый клеточный и гуморальный иммунный ответ. Дендритные клетки, расположенные в пейеровых бляшках, распознают антигены и активируют наивные Т-клетки, потенцируя появление антигенспецифических В- и Т-клеток [23, 24].

После того, как Т-клетки активированы, они могут вызывать два варианта ответа: Th1 и Th2. В основном CD4+Т-хелперные клетки агрегируют в собственной пластинке, то есть, *H. pylori*-специфические CD4+ Т-клетки могут быть обнаружены в слизистой оболочке желудка пациентов, инфицированных *H. pylori* [23].

В то время, как инфекция *H. pylori* способствует клеточным ответам Th1 и Th17 и вызывает воспаление слизистой оболочки желудка, наблюдается ответ Т-регуляторных (Treg) клеток, который стимулирует иммунную толерантность и подавляет Th1- и Th17-опосредованный иммунитет против инфекции *H. pylori* [9, 25–31].

Т-клетки, индуцированные *H. pylori*, продуцируют цитокины, в том числе способные стимулировать В-клетки к секреции антител [32]. Некоторые антигенные компоненты *H. pylori*, в частности уреазы, имеют сходную структуру с эпителиальными тканями слизистой оболочки желудка, что может приводить к возникновению перекрестных реакций за счет механизмов молекулярной мимикрии и/или диффузии эпителиальных клеток и способствовать образованию антител к париетальным клеткам желудка, что приводит к аутоиммунной реакции [10, 16, 33].

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) представляет собой лимфотропный содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) гамма-герпесвирус человека 4-го типа. Более 90% взрослого населения во всём мире инфицировано ВЭБ, но в результате эффективного иммунного контроля подавляющее большинство ВЭБ-положительных людей переносят вирус как бессимптомную персистирующую инфекцию на протяжении всей жизни [34, 35, 36].

Стадии жизненного цикла ВЭБ включают первичную инфекцию, установление латентного (непродуктивного) периода и реактивацию или литическую (продуктивную) стадию производства новых вирионов и зависят от взаимодействия между вирусом и иммунной системой хозяина [36].

ВЭБ имеет тропизм преимущественно к В-лимфоцитам и эпителиальным клеткам, хотя может поражать различные другие типы клеток [37, 38].

Исследования, связанные с поиском этиологических факторов аутоиммунного гастрита (АИГ), показали высокую частоту встречаемости ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка у детей с хроническим гастритом [1–7]. При этом наличие ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка тесно коррелировало с наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка.

Объём и методы исследования

Под наблюдением находились 145 детей (79 мальчиков и 66 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,1 \pm 0,3$ лет), с заболеваниями верхнего отдела органов пищеварения. Диагноз хронического гастрита верифицировался эндоскопическим

исследованием с использованием эндоскопической видеоинформационной системы с гастроинтестинальным видеоскопом ЭВИС ЭКСЕРА «OLYMPUS CV-160» (Япония). При этом проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки

тела и антрального отдела желудка с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Диагностика *H. pylori* проводилась с помощью определения ДНК, бактериоскопического метода выявления *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка и серологического метода исследования крови на IgG к *H. pylori* методом ИФА.

Для верификации аутоиммунного гастрита у всех детей методом непрямой иммунофлюоресценции на люминесцентном микроскопе «ЛЮМАМ-Р1» с использованием конъюгата антител к IgG человека с флуоресцеинизотиоцианатом (производства ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва) определялись аутоантитела к микросомам париетальных клеток желудка (исследование проводилось в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой). Диагноз аутоиммунного гастрита устанавливался на основании обнаружения аутоантител к микросомам париетальных клеток желудка в титрах 1:20 и более. Титр аутоантител 1:10 считался слабоположительным, расценивался как «сомнительный» и разработку не входил.

Для исключения аутоиммунных заболеваний всем детям проводилось исследование протеинограммы крови, С-реактивного белка и аутоантител: антимитохондриальных, антинуклеарных, антимикросомальных, к гладкой мускулатуре (исследование проводилось в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой).

Всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) с помощью коммерческих тест-систем фирм «HUMAN» (Германия), BioRad (Франция), «Вектор-Бест» (Россия): IgM-VCA ВЭБ (IgM к вирусному капсидному антигену ВЭБ), IgG-EA-ВЭБ (антитела к раннему антигену ВЭБ), IgG-NA1 ВЭБ (антитела к ядерному антигену ВЭБ). Маркеры IgM-VCA ВЭБ и IgG-EA ВЭБ соответствуют активации вирусной инфекции и определялись качественно, а маркер IgG-NA1 ВЭБ определялся количественно. Условные единицы (у.е.) в количественном определении IgG-NA1 ВЭБ рассчитывались по формуле, приведенной фирмой — изготовителем тест-системы и согласно норме, рекомендуемой производителем (до 10 у.е.). Всем пациентам методом ПЦР проводилось определение ДНК ВЭБ в клетках крови и биоптатах

слизистой оболочки желудка (исследование проводилось в отделе вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).

Хроническая ВЭБ инфекция устанавливалась на основании определения в сыворотке крови антител к ядерному антигену ВЭБ (IgG-NA1-EBV) в количестве, превышающем 15 у.е. Выделялись фазы инфекции: латентная фаза хронической ВЭБ инфекции (при обнаружении IgG-NA1 ВЭБ в крови в количестве, превышающем 15 у.е., при отсутствии в крови IgM-VCA ВЭБ и IgG-EA ВЭБ, а также отрицательных данных ПЦР диагностики ДНК ВЭБ в крови и/или биоптатах слизистой оболочки желудка); активная фаза хронической ВЭБ инфекции (при обнаружении в крови IgG-NA1 ВЭБ в количестве, превышающем 15 у.е., IgG-EA ВЭБ и/или обнаружении в крови IgM-VCA ВЭБ и/или выявлении ДНК ВЭБ в крови и/или биоптатах слизистой оболочки желудка методом ПЦР).

Проводилось исследование состояния В-лимфоцитов методом прямой иммунофлюоресценции, которое включало регистрацию относительного количества В-лимфоцитов (в %) с последующим расчетом абсолютного их числа, оценку интенсивности свечения В-клеток (в баллах), а также учитывались особенности, выявляемые в препаратах: «газон» клеток — снижение их адгезии, размер лимфоцитов, стадия взаимодействия рецептор — лиганд — «кэп», наличие во взвеси лимфоцитов, моноцитов и их спонтанное свечение. Исследование проводилось с помощью диагностических флуоресцирующих антивидовых иммуноглобулинов против иммуноглобулинов человека (производства филиал «Медгамал» ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва) на люминесцентном микроскопе. Проводилось исследование уровня иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови. Проводилось исследование функционального состояния Т-клеточного звена иммунитета. Иммунологические исследования проводились в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Исследование индуцированного синтеза лейкоцитами крови интерферона-α и интерферона-γ проводилось в группе препаратов интерферона ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

Результаты

У детей с АИГ относительное количество В-лимфоцитов колебалось в диапазоне от 14,0% до 30,0%; средние значения $22,9 \pm 0,4\%$ (при норме 21,7%); абсолютное количество В-лимфоцитов было $579,5 \pm 20,2$ в мкл. В 21 случае из 58 (36,2%) в препаратах регистрировались В-лимфоциты в стадии экспиривания, при этом среднее значение В-лимфоцитов составило $24,9 \pm 0,5\%$ с преобладанием очень хорошей (++++) и хорошей (+++) экспрессии мембранных иммуноглобулинов. Резкое снижение адгезии наблюдалось у 37 из 58 больных (63,8%): вплоть до полного отсутствия клеток в препарате (17 случаев из 58 — 29,3%). Большое содержание моноцитов (мононуклеаров)

определялось в 39 случаях из 58 (67,24%). В 2 случаях из 58 (3,45%) регистрировалась спонтанная хемолуминисценция. У 6 из 58 детей (10,3%) преобладали малые лимфоциты (табл. 1).

Средний уровень иммуноглобулинов G (IgG) сыворотки в процентах от возрастной нормы при АИГ составил $92,7 \pm 2,5\%$, при неаутоиммунном гастрите — $100,2 \pm 3,4\%$; у детей, инфицированных *H. pylori* — $97,8 \pm 3,5\%$, без *H. pylori* — $101,5 \pm 3,1$ (табл. 2). Средний уровень иммуноглобулинов классов A у детей с АИГ составил $59,9 \pm 3,3\%$, у детей с неаутоиммунным $95,1 \pm 5,1\%$. Средний уровень IgM у детей с АИГ составил $65,73 \pm 1,73\%$ от возрастной нормы, у детей с неаутоиммунным

Таблица 1.

Состояние В-лимфоцитов у детей с аутоиммунным и неаутоиммунным хроническим гастритом в зависимости от инфекционных факторов	Критерии оценки состояния В-лимфоцитов	Тип гастрита и инфекционные факторы											
		Аутоим-мунный гастрит (n=58)	р	Неаутоим-мунный гастрит (n=70)	Пациенты с <i>H. pylori</i> (n=65)	р	Пациенты без <i>H. pylori</i> (n=80)	Пациенты с <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=41)	Пациенты с <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием хронической ВЭБ инфекции (n=24)	Пациенты без <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=35)	Пациенты без <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=45)		
	Количество	%	22,9±0,4%	p<0,8	23,0±0,5%	23,7±0,4	<0,2	22,9±0,4	<0,03	25,3±0,5	23,3±0,7	<0,2	21,9±0,6
	В-лимфоцитов	абс.	579,5±20,2	p<0,2	648,3±26,0	627,3±23,7	<0,5	653,5±25,5	<0,2	693,1±33,0	649,2±33,7	<0,6	616,1±35,8
	Частота встречаемости кэпирующих клеток	%	36,2%	p<0,4	27,1%	32,3%	<1,0	48,8%	<0,5	25,0%	34,3%	<0,7	26,7%
		абс.	21		19	21		39	<0,5	6	12		12
	Частота встречаемости снижения адгезии клеток	%	63,8%	p<0,05	44,3%	55,4%	<0,6	48,8%	<0,02	33,3%	74,3%	<0,001	33,3%
		абс.	37		31	36		39		8	26	<0,001	13
	Частота встречаемости мононуклеаров	%	67,2%	p<0,4	57,1%	56,9%	<0,8	61,3%	<1,0	51,2%	62,9%	<1,0	60,0%
		абс.	39		40	37		49		13	22		27

Таблица 2.

тип гастрита и инфекционные факторы																
Ig	Уровень иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M, E у детей с аутоиммунным и неаутоиммунным хроническим гастритом в зависимости от инфекционных факторов	Аутоим-мунный гастрит (n=58)	p	Неаутоим-мунный гастрит (n=70)	Пациенты с <i>H. pylori</i> (n=65)	p	Пациенты без <i>H. pylori</i> (n=80)		Пациенты с <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=41)		Пациенты с <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=24)		Пациенты без <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=35)		Пациенты без <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=45)	
							Пациенты без <i>H. pylori</i> (n=80)		Пациенты с <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=41)		Пациенты с <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=24)		Пациенты без <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=35)		Пациенты без <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=45)	
							p		p		p		p		p	
							p		p		p		p		p	
							p		p		p		p		p	

гастритом — $75,0 \pm 2,1\%$. Средний уровень IgE у детей с АИГ составил $89,1 \pm 13,9\%$ от максимально допустимой возрастной нормы, у детей с неаутоиммунным гастритом — $300,5 \pm 45,0\%$.

Уровень IgG у детей, инфицированных *H. pylori*, составил $97,8 \pm 3,5\%$, без инфекции *H. pylori* — $101,5 \pm 3,1\%$. Уровень IgG у пациентов, не имеющих *H. pylori*, но с активной фазой хронической ВЭБ инфекции, составил $101,2 \pm 3,1\%$ от возрастной нормы, а при отсутствии ВЭБ инфекции или её латентной фазы — $94,5 \pm 3,6\%$.

Уровень IgA у пациентов, не имеющих *H. pylori*, но с активной фазой хронической ВЭБ инфекции, составил $75,7 \pm 7,4\%$ от возрастной нормы, а при отсутствии ВЭБ инфекции или её латентной фазы — $102,2 \pm 6,5\%$.

Уровень IgM у пациентов, не имеющих *H. pylori*, но с активной фазой хронической ВЭБ инфекции, составил $65,6 \pm 2,0\%$ от возрастной нормы, а при отсутствии ВЭБ инфекции или её латентной фазы — $75,3 \pm 3,0\%$.

Уровень IgE у пациентов, не имеющих *H. pylori*, но с активной фазой хронической ВЭБ инфекции, составил $184,7 \pm 81,0\%$ от возрастной нормы, а при отсутствии ВЭБ инфекции или её латентной фазы — $288,2 \pm 69,9\%$.

Относительное и абсолютное количество лимфоцитов у детей с АИГ было $40,7 \pm 1,4\%$ ($2679,8 \pm 98,5$ в мкл), у детей с неаутоиммунным гастритом количество лимфоцитов было $42,2 \pm 1,1\%$ ($2960,1 \pm 95,3$ в мкл). При этом относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов у детей с АИГ было $52,9 \pm 1,8\%$ ($1433,0 \pm 74,2$ в мкл), у детей с неаутоиммунным гастритом — $58,3 \pm 1,6\%$, $1714,8 \pm 71,7$ в мкл. Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов у детей с АИГ было $42,5 \pm 1,0\%$ ($639,3 \pm 50,9$ в мкл), у детей с неаутоиммунным гастритом — $41,9 \pm 1,6\%$ ($747,8 \pm 48,1$ в мкл). Относительное и абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов у детей с АИГ было $10,0 \pm 1,6\%$ ($170,6 \pm 34,2$ в мкл), у детей с неаутоиммунным гастритом — $16,9 \pm 1,1\%$, $305,3 \pm 28,0$ в мкл. (табл. 3).

У детей, инфицированных *H. pylori*, относительное и абсолютное количество лимфоцитов составило $39,5 \pm 1,3\%$ ($2679,9 \pm 90,9$ в мкл), у детей, без *H. pylori* — $43,8 \pm 1,1\%$ ($2945,0 \pm 100,2$ в мкл). При этом относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов у детей с *H. pylori* было $57,5 \pm 1,8\%$ ($1566,3 \pm 81,5$ в мкл), у детей без *H. pylori* — $53,8 \pm 1,3\%$ ($1573,9 \pm 61,8$ в мкл). Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов у детей с *H. pylori* было $43,2 \pm 1,9\%$ ($721,9 \pm 59,0$ в мкл), у детей без *H. pylori* — $40,6 \pm 1,5\%$ ($657,2 \pm 36,5$ в мкл). Относительное и абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов у детей с *H. pylori* было $14,6 \pm 1,5\%$ ($255,1 \pm 33,4$ в мкл), у детей без *H. pylori* — $13,4 \pm 1,3\%$ ($223,0 \pm 26,0$ в мкл).

Обсуждение

Исследования состояния В-лимфоцитов показали, что наличие хронической ВЭБ инфекции приводит к снижению как относительного, так и абсолютного

У детей с инфекцией *H. pylori* в сочетании с активной ВЭБ инфекцией относительное и абсолютное количество лимфоцитов составило $37,7 \pm 1,8\%$ ($2708,8 \pm 117,3$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $39,9 \pm 2,2\%$ ($2708,8 \pm 117,3$ в мкл). При этом относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов у детей с *H. pylori* в сочетании с активной ВЭБ инфекцией было $53,2 \pm 2,4\%$ ($1485,3 \pm 110,7$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $66,8 \pm 3,2\%$ ($1932,2 \pm 143,2$ в мкл). Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов у детей с *H. pylori* в сочетании с активной ВЭБ инфекцией было $46,2 \pm 2,3\%$ ($737,3 \pm 79,8$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $48,1 \pm 3,3\%$ ($963,0 \pm 108,2$ в мкл). Относительное и абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов у детей с *H. pylori* в сочетании с активной ВЭБ инфекцией было $7,6 \pm 1,5\%$ ($147,8 \pm 34,5$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $18,9 \pm 2,8\%$ ($401,5 \pm 83,4$ в мкл).

У детей без инфекции *H. pylori*, но с активной ВЭБ инфекцией относительное и абсолютное количество лимфоцитов составило $43,1 \pm 1,6\%$ ($2964,9 \pm 139,3$ в мкл), а при латентной фазе ВЭБ инфекции или без неё — $44,8 \pm 1,7\%$ ($2974,5 \pm 153,8$ в мкл). При этом относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов у детей без инфекции *H. pylori*, но с активной ВЭБ инфекцией было $53,4 \pm 2,1\%$ ($1567,5 \pm 80,6$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $56,4 \pm 1,9\%$ ($1662,8 \pm 97,6$ в мкл). Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов у детей без инфекции *H. pylori*, но с активной ВЭБ инфекцией было $45,8 \pm 2,2\%$ ($730,3 \pm 52,3$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $38,6 \pm 1,8\%$ ($658,7 \pm 52,0$ в мкл). Относительное и абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов у детей без инфекции *H. pylori*, но с активной ВЭБ инфекцией было $8,0 \pm 1,6\%$ ($139,8 \pm 29,5$ в мкл), а в сочетании с латентной фазой ВЭБ инфекции или без неё — $17,8 \pm 1,7\%$ ($308,3 \pm 41,5$ в мкл).

Уровень сывороточного интерферона у детей с АИГ — $2,4 \pm 1,1$ ед/мл (норма до 4 ед/мл). (табл. 4). Уровень вирус-индуцированного ИФН- α у детей с АИГ составил $176,0 \pm 18,4$ ед/мл (норма 320 ед/мл), при неаутоиммунном гастрите — $288,0 \pm 22,5$ ед/мл ($p < 0,001$). Митоген-индуцированный ИФН- γ у детей с АИГ составил $13,2 \pm 0,8$ ед/мл (норма 32 ед/мл), при неаутоиммунном гастрите — $20,0 \pm 2,3$ ед/мл ($p < 0,005$).

У детей, имеющих одновременное снижение и ИФН- α , и ИФН- γ , имеется более выраженное снижение относительного и абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов, более значительное снижение абсолютного количества В-лимфоцитов и среднего уровня иммуноглобулинов А (табл. 5).

числа В-лимфоцитов. Степень достоверности этих изменений более выражена при АИГ. В то же время в 10,3% случаев у детей с АИГ в мазках преобладали

Таблица 3.

Количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций у детей с аутоиммунным и неаутоиммунным хроническим гастритом в зависимости от инфекционных факторов

Тип гастрита и инфекционные факторы													
Лимфоциты	Аутоим- мунный гастрит (n=58)	р	Неау- тоим- мунный гастрит (n=70)	Пациенты с <i>H. pylori</i> (n=65)	р	Пациенты без <i>H. pylori</i> (n=80)	Пациенты с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=41)	Пациенты с <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием хронической ВЭБ инфекции (n=24)	Пациенты без <i>H. pylori</i> с активной фазой хронической ВЭБ инфекции (n=35)	Пациенты без <i>H. pylori</i> с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (n=45)			
Количество лимфоцитов	%	40,7±1,4	p<0,4	42,2±1,1	39,5±1,3	p<0,02	43,8±1,1	37,7±1,8	p<0,5	39,9±2,2	43,1±1,6	p<0,5	44,8±1,7
	абс.	2679,8± 98,5	p<0,05	2960,1± 95,3	2679,9± 90,9	p<0,06	2945,0± 100,2	2708,8± 117,3	p<0,4	2865,2± 128,9	2964,9± 139,3	p<1,0	2974,5± 153,8
Количество Т-лимфоцитов	%	52,9±1,8	p<0,03	58,3±1,6	57,5±1,8	p<0,1	53,8±1,3	53,2±2,4	p<0,001	66,8±3,2	53,4±2,1	p<0,3	56,4±1,9
	абс.	1433,0± 74,2	p<0,01	1714,8± 71,7	1566,3± 81,5	p<1,0	1573,9± 61,8	1485,3± 110,7	p<0,02	1932,2± 143,2	1567,5± 80,6	p<0,5	1662,8± 97,6
Т-лимфоциты хелперы	%	42,5± 1,0	p<0,8	41,9± 1,6	43,2±1,9	p<0,3	40,6±1,5	46,2±2,3	p<0,7	48,1± 3,3	45,8± 2,2	p<0,02	38,6± 1,8
	абс.	639,3± 50,9	p<0,2	747,8± 48,1	721,9±59,0	p<0,4	657,2± 36,5	737,3± 79,8	p<0,1	963,0± 108,2	730,3± 52,3	p<0,4	658,7± 52,0
Т-лимфоциты цитотоксические	%	10,0± 1,6	p<0,001	16,9± 1,1	14,6±1,5	p<0,6	13,4±1,3	7,6±1,5	p<0,001	18,9±2,8	8,0±1,6	p<0,001	17,8±1,7
	абс.	170,6± 34,2	p<0,003	305,3± 28,0	255,1± 33,4	p<0,5	223,0± 26,0	147,8± 34,5	p<0,002	401,5± 83,4	139,8± 29,5	p<0,002	308,3± 41,5

Таблица 4.

Состояние системы интерферонов (интерферон сыворотки, индуцированный синтез и интерферона-α (ИФН-α) и интерферона-γ (ИФН-γ) лейкоцитами крови) у детей с хроническим гастритом

Тип гастрита	Уровень интерферонов			
	Интерферон сыворотки		ИФН-α	
	ИФН-γ ед/мл (норма 0–4)	р	ИФН-α ед/мл (норма 320)	р
Аутоиммунный гастрит (n=23)	2,6±0,7	p<0,9	176,0±18,4	p<0,001
Неаутоиммунный гастрит (n=15)	2,4±1,1		288,0±22,5	
			13,2±0,8	p<0,005
			20,0±2,3	

Таблица 5.

Иммунологические показатели у детей с хроническим гастритом, имеющих нормальный индуцированный синтез интерферона-α (ИФН-α) и интерферона-γ (ИФН-γ), снижение только ИФН-γ и одновременное снижение и ИФН-α, и ИФН-γ

Параметры		Нормальное количество ИФН-α и ИФН-γ (n=4)	Снижение только ИФН-γ (n=11)	p	Снижение и ИФН-γ и ИФН-α (n=23)
Лейкоциты	абс.	6600±400	7630±800	p<0,2	6600±300
	%	45,8±2,1	43,5±2,7	p<0,8	42,8±1,4
Лимфоциты	абс.	2988,0±185,5	3183,2±154,0	p<0,1	2800,8±124,4
	%	59,2±4,7	54,7±5,4	p<0,4	60,3±2,7
Т-лимфоциты	абс.	1721,4±127,3	1701,9±151,8	p<0,8	1661,8±8,3
	%	40,2±2,4	37,9±2,5	p<0,01	51,8±3,3
Т-лимфоциты хелперы	абс.	714,9±50,1	664,5±85,5	p<0,2	881,4±82,3
Цитотоксические Т-лимфоциты	%	19,0±7,0	16,9±4,6	p<0,1	8,6±2,2*
	абс.	364,1±161,3	337,4±112,4	p<0,05	141,3±37,7*
В-лимфоциты	%	26,0±0,5	26,3±0,7	p<0,05	24,1±0,6
	абс.	891,6±47,3	858,8±22,8	p<0,001	620,8±29,6***
IgG (% от возрастной нормы)		107,1±2,9	107,6±3,2	p<0,01	92,5±3,4
IgA (% от возрастной нормы)		118,2±10,8	127,4±11,7	p<0,001	69,7±8,9**
IgM (% от возрастной нормы)		69,9±9,6	65,8±6,1	p<0,4	71,9±3,4
IgE (% от максимальной возрастной нормы)		69,5±7,8	416,1±215,6	p<0,1	110,9±43,6

* — p<0,1 при сравнении с показателями детей, имеющих нормальный уровень ИФН-α и ИФН-γ

** — p<0,05 при сравнении с показателями детей, имеющих нормальный уровень ИФН-α и ИФН-γ

*** — p<0,001 при сравнении с показателями детей, имеющих нормальный уровень ИФН-α и ИФН-γ

лимфоциты малых размеров, что является косвенным признаком более молодых, незрелых форм клеток и указывает на усиление пролиферативных процессов. Значимых различий состояния В лимфоцитов у инфицированных *H. pylori* детей по сравнению с пациентами, не имеющими инфекции *H. pylori*, не обнаружено. При этом активная ВЭБ инфекция независимо от инфицированности *H. pylori* сопровождалась значительным снижением адгезии В-клеток вплоть до полного их отсутствия в препаратах (в 29,3% случаев), что свидетельствует о снижении их функциональной активности (табл. 1). При этом получено значимое различие в частоте встречаемости снижения адгезии В-лимфоцитов у детей с АИГ по сравнению с больными, имеющими неаутоиммунный гастрит (p<0,05). Кроме того, у детей с неаутоиммунным гастритом при активной фазе хронической ВЭБ инфекции по сравнению с детьми, имеющими латентную фазу или отсутствие ВЭБ инфекции, также статистически значимо чаще (p<0,001) встречается снижение адгезии В-лимфоцитов, что указывает на изменения функционального состояния иммуноцитов при активной хронической ВЭБ инфекции и, возможно, на нарушение энергообмена в них.

Одной из основных функций В-лимфоцитов является антителообразование. Проведенные исследования уровня сывороточных иммуноглобулинов у детей с хроническим гастритом выявили достоверное снижение иммуноглобулинов классов А, М при АИГ, развивающимся на фоне хронической ВЭБ инфекции. Полученные данные свидетельствуют о наличии дефицита гуморального звена иммунитета у этих детей.

У детей с инфекцией *H. pylori* в сочетании с активной фазой хронической ВЭБ инфекции отмечается снижение относительного количества В-лимфоцитов в крови по сравнению с детьми, у которых инфекция *H. pylori* сочетается с латентной фазой или отсутствием ВЭБ инфекции (23,26±0,64% против 25,33±0,52%; p<0,03). Частота встречаемости кэппирующих клеток и мононуклеаров значимых

различий в сравниваемых группах не имела, но частота встречаемости резкого снижения адгезии В-лимфоцитов как у *H. pylori* инфицированных пациентов, так и не имеющих инфекции *H. pylori* достоверно чаще встречалась при активной фазе хронической ВЭБ инфекции (p<0,001 и p<0,02 соответственно). Это позволяет заключить, что при АИГ имеет место снижение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов и снижение их адгезии. Указанные изменения возникают при активной фазе хронической ВЭБ инфекции независимо от инфицированности *H. pylori*.

Понижение продукции IgA приводит к снижению функций местного иммунитета, а, учитывая роль IgA в защите слизистых оболочек от воздействия различных антигенов, можно предположить, что у наблюдаемых детей дефицит IgA является с одной стороны основой для развития воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте, с другой — результатом воздействия вируса при ВЭБ инфекции на В-лимфоциты с последующим изменением их функциональной активности.

Повышенные значения уровня общего IgE, наблюдаемые преимущественно при неаутоиммунном гастрите, скорее всего, следует расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на нивелирование дефицита IgA. Однако этим детям показано проведение аллергологического исследования с целью исключения атопического процесса и/или назначения соответствующей патогенетической терапии.

Значимых различий в среднем уровне иммуноглобулинов G, А, М в зависимости от инфицированности *H. pylori*, а также у детей с инфекцией *H. pylori* в зависимости от активности ВЭБ инфекции при хроническом гастрите не выявлено. В то же время при отсутствии инфекции *H. pylori* но при активной хронической ВЭБ инфекции достоверно снижен уровень IgA и IgM, что подтверждает вышесказанное о влиянии ВЭБ на функциональное состояние В-лимфоцитов.

Исследованиями показано, что важную роль в борьбе с ВЭБ-инфекцией, особенно при персистирующей вирусной инфекции, играет реакция цитотоксических Т-лимфоцитов, функция которых нарушается, а также наблюдается снижение уровня секреции IFN- α [39, 40]. Проведённые нами исследования также показали, что инфекция *H. pylori* не вызывает значимых изменений количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, в то время как активная ВЭБ инфекция коррелирует со снижением количества Т лимфоцитов хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В целом, дисбаланс Т-лимфоцитов соответствует вторичному

иммунодефициту, вызванному, как следует из полученных данных, хронической ВЭБ инфекцией, что может свидетельствовать о ВЭБ, как о факторе, способствующем снижению иммунологической реактивности и развитию АИГ.

Известно, что ВЭБ инфекция сопровождается дисбалансом системы интерферонов [36]. Проведенные исследования по определению индуцированного синтеза α - и γ -интерферонов лейкоцитами крови при хроническом гастрите у детей показало, что у детей с АИГ отмечается значимо более выраженное снижение синтеза ИФН- α ($p < 0,001$) и ИФН- γ ($p < 0,04$), чем у детей с неаутоиммунным гастритом.

Заключение

Полученные данные показывают значительные нарушения иммунологической реактивности у детей с хроническим гастритом, ассоциированным с такими инфекционными факторами, как *H. pylori* и ВЭБ, которые сопровождаются дисбалансом Т-лимфоцитов, нарушением функции В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией и значительным дисбалансом системы интерферонов с значительным снижением

индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ лейкоцитами крови. Показано угнетающее действие ВЭБ на различные звенья иммунитета, что обуславливает необходимость проведения иммунокорригирующего лечения, а тесная корреляция ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка с антителами к париетальным клеткам [1, 2] может свидетельствовать о триггерной роли ВЭБ в развитии АИГ.

Литература | References

- Volynets G.V. Etiological factors of chronic gastritis in children. *Current pediatrics (Moscow)*. 2006; 5(3): 15-21. (in Russ)
Волынец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(3): 15-21.
- Volynets G.V., Khavkin A.I. Infectious markers and autoantibodies to parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children. *Journal of Infectology*. 2017; 9(1): 49. (in Russ)
Волынец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 49.
- Cárdenas-Mondragón M.G., Carreón-Talavera R., Camorlinga-Ponce M. et al. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS One*. 2013; 8(4): e62850. doi: 10.1371/journal.pone.0062850.
- Dávila-Collado R., Jarquín-Durán O., Dong L.T. et al. Epstein-Barr Virus and *Helicobacter pylori* Co-Infection in Non-Malignant Gastrointestinal Disorders. *Pathogens*. 2020; 9(2): 104. doi: 10.3390/pathogens9020104.
- Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M. et al. Detection and quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol*. 2022; 66(8): 379-385. doi: 10.1111/1348-0421.13013.
- Suzuki Y., Ito S., Nomura K. et al. Multiple Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancers Arising in a Patient with Autoimmune Gastritis. *Intern Med*. 2023; 62(10): 1459-1466. doi: 10.2169/internalmedicine.0673-22.
- Zhao K., Zhang Y., Xia S. et al. Epstein-Barr Virus is Associated with Gastric Cancer Precursor: Atrophic Gastritis. *Int J Med Sci*. 2022; 19(5): 924-931. doi: 10.7150/ijms.71820.
- Ermak T.H., Giannasca P.J., Nichols R. et al. Immunization of mice with urease vaccine affords protection against *Helicobacter pylori* infection in the absence of antibodies and is mediated by MHC class II-restricted responses. *J Exp Med*. 1998 Dec 21;188(12):2277-88. doi: 10.1084/jem.188.12.2277.
- Ikuse T., Blanchard T.G., Czinn S.J. Inflammation, Immunity, and Vaccine Development for the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:1-19. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_1.
- Wang L., Cao Z.M., Zhang L.L. et al. *Helicobacter pylori* and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. *Front Immunol*. 2022 Feb 10;13:833424. doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
- Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: An Up-to-Date Overview on the Virulence and Pathogenesis Mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022: 1-18. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- Nejati S., Karkhah A., Darvish H. et al. Influence of *Helicobacter pylori* Virulence Factors CagA and VacA on Pathogenesis of Gastrointestinal Disorders. *Microb Pathog*. 2018;117:43-8. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.016.
- Andersen-Nissen E., Smith K.D., Strobe K.L. et al. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9247-52. doi: 10.1073/pnas.0502040102.
- Josenhans C., Labigne A., Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J Bacteriol*. 1995 Jun;177(11):3010-20. doi: 10.1128/jb.177.11.
- Lee S.K., Stack A., Katzowitsch E. et al. *Helicobacter pylori* flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TLR5. *Microbes Infect*. 2003 Dec;5(15):1345-56. doi: 10.1016/j.micinf.2003.09.018.

16. Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E. et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
17. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson C. et al. Systems-Wide Analyses of Mucosal Immune Responses to *Helicobacter pylori* at the Interface Between Pathogenicity and Symbiosis. *Gut Microbes*. 2016;7:3–21. doi: 10.1080/19490976.2015.1116673.
18. Bimczok D., Clements R.H., Waites K.B. et al. Human primary gastric dendritic cells induce a Th1 response to *H. pylori*. *Mucosal Immunol*. 2010 May;3(3):260–9. doi: 10.1038/mi.2010.10.
19. D'Elios M.M., Manghetti M., De Carli M. et al. T helper 1 effector cells specific for *Helicobacter pylori* in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. *J Immunol*. 1997 Jan 15;158(2):962–7. PMID: 8993017.
20. Rolig A.S., Carter J.E., Ottemann K.M. Bacterial chemotaxis modulates host cell apoptosis to establish a T-helper cell, type 17 (Th17)-dominant immune response in *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 6;108(49):19749–54. doi: 10.1073/pnas.1104598108.
21. Shi Y., Liu X.F., Zhuang Y. et al. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J Immunol*. 2010 May 1;184(9):5121–9. doi: 10.4049/jimmunol.0901115.
22. Stoicov C., Fan X., Liu J.H. et al. T-bet knockout prevents *Helicobacter felis*-induced gastric cancer. *J Immunol*. 2009 Jul 1;183(1):642–9. doi: 10.4049/jimmunol.0900511.
23. Ishihara S., Fukuda R., Kawashima K. et al. T Cell-Mediated Cytotoxicity via Fas/Fas Ligand Signaling in *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Corpus. *Helicobacter*. 2001;6:283–93. doi: 10.1046/j.1523-5378.2001.00043.x.
24. Shigenori N., Hitomi M., Taketo Y. et al. Role of Peyer's Patches in the Induction of *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis. *P Natl Acad Sci USA*. 2007;104:8971–6. doi: 10.1073/pnas.0609014104.
25. Arnold I.C., Dehzad N., Reuter S. et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2011 Aug;121(8):3088–93. doi: 10.1172/JCI45041.
26. Freire de Melo F., Rocha A.M., Rocha G.A. et al. A regulatory instead of an IL-17 T response predominates in *Helicobacter pylori*-associated gastritis in children. *Microbes Infect*. 2012 Apr;14(4):341–7. doi: 10.1016/j.micinf.2011.11.008.
27. Harris P.R., Wright S.W., Serrano C. et al. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):491–9. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.006.
28. Oertli M., Noben M., Engler D.B. et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 19;110(8):3047–52. doi: 10.1073/pnas.1211248110.
29. Robinson K., Kenefeck R., Pidgeon E.L. et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1375–85. doi: 10.1136/gut.2007.137539.
30. Serrano C., Wright S.W., Bimczok D. et al. Downregulated Th17 responses are associated with reduced gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children. *Mucosal Immunol*. 2013 Sep;6(5):950–959. doi: 10.1038/mi.2012.133.
31. Zheng W., Miao J., Luo L. et al. The Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Microbiota Associated With Gastric Mucosa and Immune Factors in Children. *Front Immunol*. 2021 Mar 24;12:625586. doi: 10.3389/fimmu.2021.625586.
32. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E. et al. Implications for Induction of Autoimmunity via Activation of B-1 Cells by *Helicobacter pylori* Urease. *Infect Immun*. 2006;74:248–56. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006.
33. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J. et al. Molecular Mimicry Between *Helicobacter pylori* Antigens and H+, K+-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198:1147–56. doi: 10.1084/jem.20030530.
34. Henle G., Henle W., Clifford P. et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst*. 1969 Nov;43(5):1147–57.
35. Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Field's virology*. Volume 2. Philadelphia. Lippincott-Raven Publ., 1996. 2343–96.
36. Yu H., Robertson E.S. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*. 2023 Mar 9;15(3):714. doi: 10.3390/v15030714.
37. Shannon-Lowe C., Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. *Curr Opin Virol*. 2014 Feb;4: 78–84. doi: 10.1016/j.coviro.2013.12.001.
38. Hong Z.X., Zhu S.T., Li H. et al. Bioengineered skin organoids: from development to applications. *Mil Med Res*. 2023 Aug 22;10(1):40. doi: 10.1186/s40779-023-00475-7.
39. Zhang T., Liu C., Liu H. et al. Epstein Barr Virus Infection Affects Function of Cytotoxic T Lymphocytes in Patients with Severe Aplastic Anemia. *Biomed Res Int*. 2018 May 14;2018:6413815. doi: 10.1155/2018/6413815.
40. Stanfield B.A., Luftig M.A. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Res*. 2017 Mar 29;6:386. doi: 10.12688/f1000research.10591.1.