Обзоры

© Коллектив авторов, 2021

Талаев В.Ю., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н.

Иммунный ответ на *Helicobacter pylori*

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 603950, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Резюме

Helicobacter pylori вызывает различные по степени тяжести патологии: бессимптомную инфекцию, гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному и MALT-лимфому желудка. Согласно имеющимся данным, форма заболевания зависит как от вирулентности возбудителя, так и от особенностей иммунного ответа. Необходимо отметить, что при инфекции *H. pylori* роль различных групп клеток иммунной системы весьма неоднозначна. Так, Т-клетки с провоспалительными свойствами обладают определенным противоинфекционным потенциалом, но при этом вносят существенный вклад в развитие воспалительно-деструктивных процессов, тогда как регуляторные Т-клетки ослабляют клинические проявления инфекции, однако способствуют персистенции возбудителя. В обзоре приведены данные о роли различных клеток, вовлеченных в иммунный ответ на *H. pylori*, а также сведения о патогенезе лимфом, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; иммунный ответ; воспаление; Т-хелперы; регуляторные Т-клетки; цитокины; В-клетки; лимфома

Статья поступила 02.07.2021. Принята в печать 17.09.2021.

Для цитирования: Талаев В.Ю., Воронина Е.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н. Иммунный ответ на *Helicobacter pylori*. Иммунология. 2021; 42 (6): 697–705. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-697-705>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Талаев Владимир Юрьевич –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией
клеточной иммунологии
ФБУН ННИИЭМ
им. акад. И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора,
Нижний Новгород,
Российская Федерация
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Talayev V.Yu., Voronina E.V., Zaichenko I.Ye., Babaykina O.N.

Immune response to *Helicobacter pylori*

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service (Rospotrebnadzor), 603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

H. pylori causes pathologies of different severity: asymptomatic infection, gastritis, gastric and duodenal ulcers, adenocarcinoma and MALT-lymphoma. According to available data, the form of the disease depends both on the virulence of the pathogen and on the characteristics of the immune response. It should be noted that in *H. pylori* infection the role of individual cell groups of the immune system is very ambiguous. Thus, pro-inflammatory T cell subgroups have a certain anti-infectious potential, but at the same time make a significant contribution to the development of inflammatory and destructive processes, while regulatory T cells weaken the clinical manifestations of infection, but contribute to the persistence of the pathogen. The review presents data on the role of various cells involved in the immune response to *H. pylori*, as well as information on the pathogenesis of lymphomas associated with *H. pylori* infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*; immune response; inflammation; T-helper cells; regulatory T cells; cytokines; B cells; lymphoma

Received 02.07.2021. Accepted 17.09.2021.

For citation: Talayev V.Yu., Voronina E.V., Zaichenko I.Ye., Babaykina O.N. Immune response to *Helicobacter pylori*. Immunologiya. 2021; 42 (6): 697–705. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-697-705> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

For correspondence
Vladimir Yu. Talayev –
MD, PhD, Professor,
Head of the Cellular
Immunology Laboratory,
Academician I.N. Blokhina
NNSRIEM of Rospotrebnadzor,
Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Введение

H. pylori является одним из основных этиологических факторов развития гастрита и язвенной болезни, а также провоцирует развитие злокачественных новообразований желудка – аденокарциномы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой (MALT-лимфомы) [1, 2]. В то же время у большинства зараженных инфекция длительное время протекает бессимптомно [2]. Считается, что развитие манифестных форм этой инфекции зависит как от вирулентности микроорганизма, так и от индивидуальных особенностей иммунного ответа. О значении наследственных характеристик иммунной системы свидетельствует связь *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с вариантами полиморфизма генов цитокинов, паттерн-распознающих рецепторов и элементов внутриклеточных сигнальных путей [2].

Передача *H. pylori* от человека человеку происходит при тесных бытовых контактах и часто приводит к длительной персистенции *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте [2]. При инфицировании желудка хеликобактер колонизирует слой слизи, защищающий эпителий от действия агрессивных компонентов желудочного сока. Часть микроорганизмов адгезируется на поверхности эпителиоцитов, повреждая клетки токсинами [2]. Основными токсинами *H. pylori* являются секретируемый вакуолизирующий токсин VacA и инъекционный токсин CagA. VacA проникает в эпителиоцит и встраивается в мембраны органелл, образуя ионные каналы. В результате нарушается невыгодная для микроорганизма продукция кислоты, а при действии больших концентраций токсина индуцируется апоптоз по митохондриальному пути или некроз за счет разрыва мембран органелл. CagA вводится в эпителиоциты системой секреции IV типа и активно влияет на промитотическую внутриклеточную сигнализацию. В результате происходит выгодное для микроорганизма разрыхление эпителиального слоя за счет изменения морфологии клеток и разрушения тесных межклеточных контактов [3].

Защитные механизмы, реализуемые эпителием в ответ на *H. pylori*

В ответ на воздействие микроорганизма эпителиоциты активируют NF-κB-зависимый сигналинг и экспрессируют транскрипционный фактор ETS-1 – прямой стимулятор синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов. Спектр продуцируемых эпителием хемокинов и набор чувствительных к ним клеток иммунной системы подробно описан нами в предыдущем обзоре [3]. Здесь мы лишь кратко констатируем, что хемокины, продуцируемые эпителием при инфекции *H. pylori*, индуцируют миграцию в инфицированную слизистую различных клеток, в первую очередь нейтрофилов, дендритных клеток (ДК), В-лимфоцитов, CCR6⁺-Т-лимфоцитов, в частности регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-хелперов-17 (Th17), а также других зрелых Т-клеток, включая CCR5⁺CXCR3⁺-Th1 [4, 5].

Наряду с привлечением в зону инфекции клеток иммунной системы, эпителиоциты могут активировать собственные защитные функции, в частности продукцию антимикробных пептидов (АМП). На сегодняшний день известно более 2800 АМП растений, грибов и животных. Основными типами АМП являются петлевые пептиды бактенецины, линейные α-спиральные кателицидины и пептиды с β-складчатой структурой, укрепленной дисульфидными связями, – дефензины [6]. Дефензины, в свою очередь, разделены на 3 типа (α, β и θ) по расположению и количеству дисульфидных связей. Ключевая роль в защите слизистой оболочки желудка человека принадлежит β-дефензинам (HBD – human β-defensin) – пептидам с молекулярной массой от 3 до 6 кДа и 3 дисульфидными связями. Их цепь обогащена положительно заряженными остатками аргинина, лизина и гистидина для взаимодействия с отрицательно заряженными поверхностными структурами бактерий и содержит 40–50 % гидрофобных остатков, отвечающих за интеграцию в липидный слой бактерии. В геноме человека обнаружено более 50 генов, кодирующих различные HBD, из них наиболее изучены *HBD1*, *HBD2*, *HBD3* и *HBD4* [7, 8].

HBD обладают 2 основными действиями: антимикробным и иммуномодулирующим. Антимикробное действие HBD запускается при связывании катионных остатков дефензинов с отрицательно заряженными молекулами поверхности микроорганизма, такими как липополисахариды (ЛПС) грам-отрицательных бактерий, лизилфосфатидилглицерин, тейхоевые и липотейхоевые кислоты грам-положительных бактерий. Затем происходит интеграция гидрофобных участков антимикробных пептидов в липидный слой бактерии и их мультимеризация с образованием пор, что приводит к лизису бактериальной клетки [9]. Наряду с образованием пор HBD взаимодействуют с липидом II и подавляют синтез клеточной стенки у бактерий [10], а также могут проникать внутрь бактерии и нарушать работу ферментов, синтез белков и нуклеиновых кислот [11]. Несмотря на широкий спектр антимикробной активности, разные HBD обладают определенной избирательностью действия на микроорганизмы [12]. Так, HBD1 наиболее активен против грам-отрицательных бактерий, тогда как HBD2, HBD3 и HBD4 сильнее действуют на грам-положительные бактерии и дрожжи [13]. HBD1 конститутивно экспрессируется эпителиальными клетками барьеров и тканей, где высока вероятность контакта с патогенами, а его продукция усиливается при контакте с бактериями или под влиянием провоспалительных цитокинов [14]. HBD2, HBD3 и HBD4 не экспрессируются конститутивно, их продукция индуцируется грам-отрицательными и грам-положительными бактериями, ЛПС и провоспалительными цитокинами [14].

При взаимодействии с клетками хозяина дефензины стимулируют синтез интерферона (ИФН)-γ и ИФН-α, снижают продукцию фактора некроза опухоли α, модулируют экспрессию хемокинов, синтез активных форм кислорода и азота, действуют как хемоаттрактанты для

нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов и ДК, усиливают фагоцитоз у макрофагов, стимулируют ангиогенез и заживление ран [15, 16]. Кроме того, HBD2 и HBD3 могут формировать комплексы с бактериальной ДНК, обогащенной мотивами CpG, и усиливать TLR-9-зависимую продукцию ИФН- α в плазматцитоидных ДК *in vitro*, а при введении мышам – продукцию провоспалительных цитокинов и рекрутирование воспалительных клеток в место инъекции [17].

Таким образом, HBD являются эффективным средством защиты от различных микроорганизмов. Однако на *H. pylori* HBD действуют слабее, чем на большинство других видов бактерий. Стратегия уклонения *H. pylori* от HBD основана на модификации ЛПС путем удаления отрицательно заряженных фосфатных групп из 1'- и 4'-положений дисахаридной цепи липида А с помощью бактериальных ферментов LpxE и LpxF. Снижение отрицательного заряда на поверхности *H. pylori* затрудняет взаимодействие HBD с бактерией, что в конечном итоге способствует колонизации слизистой желудка. В эксперименте мутантные штаммы *H. pylori*, лишенные ферментов LpxE и LpxF и не способные модифицировать свою поверхность, демонстрируют тысячекратное увеличение чувствительности к АМП, в том числе к HBD [18]. Также известно, что *H. pylori* способен вмешиваться в механизмы регуляции выработки дефензинов. Так, установлено, что HBD2 практически безопасен для *H. pylori*, его накопление на поверхности бактерий ведет лишь к ограниченным структурным изменениям и к незначительному замедлению размножения, причем продукция именно этого дефензина запускается под действием *H. pylori* в слизистой оболочке инфицированного желудка [19]. В то же время продукция потенциально опасных для хеликобактера HBD3 и HBD4 не индуцируется, а конститутивная продукция HBD1 подавляется [19, 20].

Адаптивный иммунный ответ при инфекции *H. pylori*

Как показали клинические исследования с инфицированием добровольцев, уже через 2 нед после первичного инфицирования хеликобактером наблюдаются признаки иммунного ответа и воспаления: появление антител к *H. pylori* в крови, локальный рост продукции интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, инфильтрация слизистой желудка лейкоцитами [21, 22]. Несмотря на быстрое развитие, иммунный ответ не всегда оказывается достаточно эффективным для устранения инфекции, о чем свидетельствует длительная персистенция *H. pylori* в отсутствие этиотропного лечения. Гуморальный иммунный ответ, по-видимому, не может внести существенный вклад в устранение или сдерживание уже развившейся инфекции, что связывают со слабой экспрессией в желудке полимерного иммуноглобулинового рецептора, осуществляющего трансэпителиальный транспорт димерного IgA [23]. Даже при воспалении у инфицированных *H. pylori* людей слизь желудка содержит преимущественно мономерный «несекретор-

ный» IgA – нестабильную, быстро разрушающуюся в агрессивной среде молекулу [24]. Следует предположить, что количества секреторного IgA, способного полноценно функционировать в желудке, недостаточно для эффективной блокады подвижности и адгезии *H. pylori* и устранения его с поверхности эпителия [25]. Возможно, секреторный IgA может оказывать определенный протективный эффект, защищая организм от заражения хеликобактером. Так, показана защитная роль пассивного иммунитета за счет секреторного IgA материнского молока у детей младенческого возраста и у новорожденных животных [26, 27]. Антитела к антигенам *H. pylori*, продуцируемые при иммунизации животных (в частности секреторный IgA, специфичный к уреазе), по данным некоторых авторов обладают определенным протективным действием [28–30], тогда как другие авторы не обнаруживают существенной роли антител и В-клеток в поствакцинальной защите от хеликобактера [31, 32].

Провоспалительный Т-клеточный иммунный ответ, по-видимому, сдерживает размножение *H. pylori*, но при этом вносит важный вклад в развитие симптомов гастрита [2]. Так, у мышей, лишенных Т-клеток или имеющих только OVA-специфичные Т-клетки, заражение хеликобактерами *H. pylori* или *H. felis* вызывает длительную массивную инфекцию желудка без объективных признаков воспаления слизистой. Восстановление иммунной системы этих мышей нормальными Т-хелперами ведет к некоторому снижению бактериальной нагрузки и одновременно к выраженному воспалению слизистой оболочки желудка [33, 34].

Известно, что в ходе иммунного ответа на различные инфекции выбор пути дифференцировки наивного CD4⁺-Т-лимфоцита в определенный тип зрелого Т-хелпера во многом определяется набором цитокинов, которые продуцируют антиген-презентирующие клетки (АПК), поглотившие антигены микроорганизма и подвергшиеся действию его молекулярных паттернов и факторов вирулентности. Эксперименты *in vitro* показывают, что активация макрофагов или ДК живыми *H. pylori* или отдельными молекулами этого микроорганизма индуцирует продукцию ИЛ-23, ИЛ-1 β и ИЛ-6, стимулирующих созревание Th17 [35–38], а также ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β), стимулирующих созревание Трег [35, 37, 39]. В то же время *H. pylori* не вызывает роста продукции специфического стимулятора созревания Th1 ИЛ-12p70 в культурах ДК желудка [35]. Исследование экспрессии генов, кодирующих цепи гетеродимерных цитокинов ИЛ-23 и ИЛ-12, в биоптатах слизистой желудка подтверждают результаты экспериментов *in vitro*. В биоптатах при *H. pylori*-инфекции обнаружен рост экспрессии гена *IL23A* (кодирует цепь ИЛ-23p19 цитокина ИЛ-23) [40] и *IL12B* (кодирует цепь ИЛ-12p40, общую для ИЛ-12p70 и ИЛ-23) [41], но не *IL12A* (кодирует цепь ИЛ-12p35 цитокина ИЛ-12p70) [40]. Известно, что ИЛ-23 стимулирует дифференцировку наивных Т-хелперов в Th17. В соответствии с этим макрофаги и ДК после активации

хеликобактером или его продуктами усиливают синтез ИЛ-23 и приобретают способность индуцировать продукцию лимфоцитами ИЛ-17А – ключевого цитокина Th17 [37, 38]. В образцах слизистой и в культурах лимфоцитов из *lamina propria* желудка пациентов при инфекции *H. pylori* наблюдается повышенная продукция ИЛ-17А, которая снижается при эрадикации возбудителя [40–44]. Нокаут гена *Il23a* ведет к подавлению продукции ИЛ-17А в слизистой желудка инфицированных мышей и росту микробной колонизации, но при этом ослабляет воспаление [36]. Таким образом, зависимость от ИЛ-23 активность Th17 может ограничивать микробную колонизацию, одновременно способствуя развитию клинических проявлений гастрита. Важнейшим эффектом ИЛ-17А является стимуляция продукции эпителиоцитами ИЛ-8 – хемоаттрактанта для нейтрофилов [43]. Нокаут генов цитокина ИЛ-17А и его рецептора ведет к ослаблению инфильтрации инфицированной слизистой желудка нейтрофилами [45].

Наряду с ИЛ-17А важным индуктором воспаления при *H. pylori*-ассоциированных гастритах является ИФН- γ [33]. Как известно, ИФН- γ является ключевым продуктом Th1-клеток, созревание которых зависит от ИЛ-12p70 и ядерного фактора Tbet. Однако при инфекции *H. pylori* продукция ИФН- γ имеет существенные особенности. Во-первых, при данной инфекции этот цитокин продуцируют различные лимфоциты, и Th1-клетки не являются незаменимым источником ИФН- γ [33]. Во-вторых, продукция ИФН- γ зависит от цитокинов, обеспечивающих созревание и функцию Th17. Так, в эксплантатах слизистой желудка пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом продукция ИФН- γ стимулируется эндогенным ИЛ-23, и блокада ИЛ-23 ведет к ослаблению продукции как ИЛ-17А, так и ИФН- γ [39]. Кроме того, Th17 сами стимулируют Th1-клетки и продукцию ИФН- γ , поскольку искусственный дефицит ИЛ-17А ведет к значительному снижению экспрессии ИФН- γ и Tbet в слизистой желудка у мышей, инфицированных *H. pylori* [46]. В-третьих, воспаление и продукция ИФН- γ и ИЛ-17А в модели инфекции *H. pylori* у мышей нуждается в ИЛ-21 – продукте фолликулярных Т-хелперов (fTh), Th17 и НКТ-клеток [47]. Также у инфицированных *H. pylori* мышей обнаружено накопление fTh в мезентериальных лимфатических узлах и в *lamina propria* желудка. На основе экспериментальных данных разработаны математические модели, описывающие возможную роль ИЛ-21 и fTh в патогенезе инфекции *H. pylori* [48]. Таким образом, в индукции иммунного воспаления при хеликобактериозе могут синергично участвовать не только «профессиональные» стимуляторы воспаления: Th17 и различные ИФН- γ -продуцирующие клетки, но и fTh, основной функцией которых считается стимуляция гуморального иммунного ответа.

Наконец, в определенных ситуациях в ходе иммунного ответа могут генерироваться Th2-клетки, однако данные о защитной роли этих клеток при хеликобактериозе противоречивы. Так, М. Mohammadi

и соавт. показали, что адаптивный перенос Th2-клеток от иммунизированных животных защищает мышей от инфекции [49], тогда как С.А. Garhart и соавт. не обнаружили влияния искусственного дефицита ИЛ-4 и иммуноглобулинов на защитную эффективность иммунизации мышей против *H. pylori* [50]. При обследовании людей, инфицированных *H. pylori*, было показано, что сдвиг в сторону Th2-ответа чаще встречается при хроническом гастрите, предраковых поражениях и аденокарциноме желудка [51]. При раке желудка мезенхима опухолей содержит больше Th2-клеток у инфицированных *H. pylori* пациентов по сравнению с неинфицированными [51], причем при инфицировании CagA⁺-штаммами *H. pylori*, сдвиг в сторону Th2-ответа продолжает прогрессировать по мере роста опухоли. Соответственно, на ранних стадиях рака регистрируется преобладание Th1-опосредованного клеточного иммунитета, тогда как Th2-опосредованный гуморальный иммунитет преобладает на поздних стадиях болезни и отрицательно связан с количеством Трег [52].

Как уже было отмечено выше, контакт с необычными паттернами *H. pylori* стимулирует образование ДК со способностью продуцировать цитокины с разнонаправленным действием [35, 37, 39] и тем самым стимулировать созревание не только провоспалительных Т-хелперов, но и Трег [39]. Созревшие Трег несут хемокиновый рецептор CCR6 и активно мигрируют в слизистую желудка под действием хемокина CCL20, продукция которого индуцируется в эпителиоцитах хеликобактером [5]. В результате в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки человека при инфекции *H. pylori* существенно возрастает содержание CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-Трег [53, 54]. Поскольку Трег ограничивают эффекторные функции Т-лимфоцитов и ослабляют воспаление, экспансия Трег при хеликобактериозе ограничивает развитие как защитного противомикробного ответа, так и клинических проявлений гастрита. В соответствии с этим в моделях инфекции *H. pylori* на мышях подавление регуляторных реакций снижает бактериальную нагрузку [33], в то время как адаптивный перенос Трег ослабляет воспаление в желудке [39]. У мышей, инфицированных CagA⁺-*H. pylori* в неонатальном периоде, по сравнению с мышами, инфицированными в возрасте 5–6 нед, наблюдаются менее выраженные признаки не только гастрита, но и предопухолевых поражений желудка, атрофии и гиперплазии эпителия. Относительная защищенность этих новорожденных мышей от манифестации *H. pylori*-ассоциированных заболеваний обусловлена иммунной толерантностью к инфекционному агенту, которая легче развивается в раннем возрасте при длительной экспозиции с малыми дозами антигена и требует продукции ТФР β и генерации долгоживущих индуцибельных Трег [55]. У детей, инфицированных *H. pylori*, также наблюдается менее выраженное воспаление желудка по сравнению с инфицированными взрослыми, что статистически связано с большим содержанием Трег и цитокинов ТФР β 1 и ИЛ-10 у детей [56]. В то же время развитие язвенной

болезни (и, соответственно, усиление воспаления) ассоциировано с уменьшением доли $CD4^+CD25^+$ ИЛ-10⁺-Трег и ростом активности Т-хелперов-эффекторов [57].

Таким образом, при заражении в борьбу с хеликобактером вступает провоспалительный клеточный иммунный ответ, основными участниками которого становятся АПК, Th17, различные ИФН- γ -продуцирующие клетки и управляемые ими нейтрофилы и эпителиальные клетки желудка. Побочным результатом этого иммунного ответа становится развитие воспаления, определяющего клиническую картину гастрита. По-видимому, у большинства инфицированных защита оказывается достаточно эффективной для снижения концентрации микроорганизма и последующего ослабления воспаления, вплоть до полного исчезновения симптомов [58]. Ослаблению проявлений гастрита также способствует растущая активность Трег, но эти клетки одновременно способствуют длительному выживанию инфекционного агента. В результате складывается динамическое равновесие между инфекцией, противоинфекционным провоспалительным клеточным иммунным ответом и активностью Трег, направленной на мирное сосуществование хозяина и хеликобактера. По-видимому, нарушения этого равновесия ведут к периодической экспансии микробов и усилению воспаления, которые определяют рецидивирующее течение хронического гастрита. Раздражающее действие воспаления и токсинов *H. pylori* на эндокриноциты желез антрального отдела желудка (основной зоны локализации возбудителя) стимулирует продукцию гастрина – индуктора выработки кислоты париетальными клетками желез тела желудка. Нарушение регуляции выработки кислоты и ее гиперпродукция у части пациентов может приводить к образованию пептической язвы. У людей с длительно текущим гастритом хеликобактер может провоцировать развитие аденокарциномы, патогенез которой описан в предыдущем обзоре [3]. Наконец, у малой части хронических носителей *H. pylori* может развиваться относительно редкое заболевание – MALT-лимфома желудка.

Патогенез MALT-лимфомы, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*

MALT-лимфомы являются экстранодальными В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности, которые локализуются в маргинальной зоне лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Чаще всего они возникают в желудке (70 %), реже – в легких (14 %), в щитовидной железе (4 %), в тонком кишечнике (1 %). Большинство этих органов лишено постоянной лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми. Формирование этой ткани в результате хронического воспаления или аутоиммунного процесса является условием развития MALT-лимфом [59, 60]. Клетки MALT-лимфом преимущественно являются центроцитоподобными с небольшими ядрами неправильной формы или моноцитоподобными В-клетками с бледной цитоплазмой и четкими границами. Фенотип клеток MALT-лимфом практичес-

ки идентичен фенотипу В-клеток маргинальной зоны: $CD20^+CD21^+CD35^+IgD^-IgM^+CD5^-CD10^-Bcl6^-cyclin\ D1^-$. Считается, что эти клетки появляются в так называемых лимфоэпителиальных поражениях – специфических скоплениях лимфоцитов в измененных эпителиальных структурах [60].

Основным фактором, провоцирующим образование MALT-лимфом желудка, является длительная вялотекущая инфекция *H. pylori*, с которой ассоциированы 79 % случаев лимфом этого типа [61]. Эрадикация *H. pylori* является главным и эффективным способом лечения MALT-лимфом. На ранних стадиях заболевания эта терапия обеспечивает стойкую ремиссию опухоли у 90 % пациентов.

H. pylori участвует в патогенезе MALT-лимфом за счет поддержания хронической стимуляции В-лимфоцитов, которая значительно повышает вероятность их злокачественной трансформации. Эта стимуляция осуществляется Т-хелперами в ходе постоянного и малоэффективного иммунного ответа на персистентную инфекцию и индуцирует пролиферацию и длительную защиту В-клеток от апоптоза [62, 63]. Помимо этого, факторы вирулентности *H. pylori* способны напрямую приводить к злокачественной трансформации В-лимфоцитов. Была показана взаимосвязь между инфицированием $CagA^+$ -штаммами *H. pylori* и развитием диффузных крупноклеточных лимфом (DLBCL) и MALT-лимфом. В цитоплазме $CagA$ связывается с тирозинфосфатазой SHP-2, что стимулирует ERK1/2 и p38 MAPK-пути передачи активационного сигнала, усиливает пролиферацию и ингибирует апоптоз за счет экспрессии факторов Bcl-2 и Bcl-XL [64]. У трансгенных мышей, экспрессирующих $CagA$, развиваются лейкоцитоз, миелоидные лейкозы и В-клеточные лимфомы, причем эти эффекты зависят от тирозинфосфатазы SHP-2 хозяина [4]. Также $CagA$ может ингибировать накопление супрессора развития опухолей p53, что позволяет В-клеткам избегать апоптоза, несмотря на растущее количество повреждений ДНК [65]. Впрочем, следует предположить, что эти трансформирующие функции $CagA$ чаще ведут к развитию DLBCL. По крайней мере $CagA^+$ -штаммы чаще обнаруживаются при DLBCL (приблизительно в 75 % случаев), чем при MALT-лимфоме (от 37,8 до 44,8 % случаев) [66]. Провоцирующим фактором развития язвенной болезни и MALT-лимфомы является наличие у *H. pylori* аллельного варианта *iceA1* гена CTAG-специфической эндонуклеазы. Вакуолизирующий цитотоксин при MALT-лимфомах чаще кодируется аллелями *vacAm2* и *vacAs1* [61, 67]. Интересно, что вариант токсина *vacAm2* обладает меньшим проапоптотическим и вакуолизирующим действием на эпителий. Можно предположить, что *H. pylori*, несущие аллель *vacAm2*⁺, вызывают меньшее прямое повреждение слизистой и индуцируют иммунный ответ с менее выраженным провоспалительным компонентом, что открывает дополнительные возможности для стимуляции В-клеток. Также высказывалось предположение о роли сходства О-цепи ЛПС *H. pylori* с антигенами Lewis

2-го типа Le^x и Le^y эпителия желудочно-кишечного тракта человека в индукции аутоиммунной реакции, создающей условия для дополнительной стимуляции В-клеток [68]. Кроме того, *H. pylori*, несущие детерминанты Le^x или Le^y , лучше распознаются рецептором DC-SIGN на поверхности ДК. В результате ДК усиливают продукцию ИЛ-10, что, по мнению авторов [69], способствует активации Th2-клеток и стимуляции В-лимфоцитов. В то же время *H. pylori* без этих детерминант стимулируют ДК к поляризации ответа в сторону Th1-клеток, которые, в целом, подавляют активность В-лимфоцитов [69].

Непрерывная стимуляция В-лимфоцитов увеличивает вероятность повреждений генома, в частности двухцепочечных разрывов ДНК, приводящих к негомологичному соединению концов и транслокациям генов [60, 70]. Существует 4 основные хромосомные транслокации, связанные с патогенезом MALT-лимфом. Наиболее распространенная транслокация $t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1$ обнаруживается в 40 % MALT-лимфом легких и 25 % MALT-лимфом желудка, причем в желудке ее встречаемость связана с инфицированием $CagA^+-H. pylori$ [63]. При этой транслокации происходит слияние гена ингибитора апоптоза 2 (*API2*) в хромосоме 11 с геном *MALT1* хромосомы 18. В результате генерируется функциональный транскрипт *API2-MALT1*. Слитый белок *API2-MALT1* индуцирует сверхэкспрессию белка *BCL10*, который активирует NF- κ B [71]. По другой, более подробной схеме событий, Ig-подобный домен *MALT1* связывает белок *BCL10*, что индуцирует олигомеризацию *MALT1*. Комплекс *BCL10-MALT1* приводит к убиквитинированию I κ B-киназы- γ , способствуя высвобождению NF- κ B для транслокации в ядро и активации генов, участвующих в клеточной активации, пролиферации и выживании [63, 72]. Кроме того, слитый белок *API2-MALT1* способствует канонической активности NF- κ B посредством олигомеризации *RIP1* и *TRAF2*. *TRAF2*-зависимое убиквитинирование *RIP1* активирует комплекс *IKK*, что приводит к активации NF- κ B. *MALT1* расщепляет белок *TNFAIP3*, который является негативным регулятором NF- κ B. Это дополнительно усиливает каноническую активность NF- κ B. Кроме того, расщепление *NIK* паракаспазой *MALT1* приводит к конститутивной активации NF- κ B через неканонический путь. С-концевой фрагмент *NIK*, который возникает в результате реакции расщепления, является конститутивно активным и фосфорилирует *IKK α* , чтобы вызвать процессинг NF- κ B2/p100 [71].

При специфичной для MALT-лимфом транслокации $t(1;14)(p22;q32)/IGH-BCL10$ вся кодирующая последовательность гена *BCL10* из хромосомы 1 перемещается в область энхансера гена тяжелой цепи иммуноглобулинов (*IGH*) в хромосоме 14, что приводит к чрезвычайно высокой экспрессии *BCL10*, его взаимодействию с *MALT1* и aberrантной активации NF- κ B [73]. Данная транслокация обнаруживается у пациентов с поздней стадией MALT-лимфомы желудка, при этом эрадикация *H. pylori* не приводит к улучшению течения заболевания [60, 63].

Транслокация $t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1$ чаще всего обнаруживается в MALT-лимфомах, возникающих вне желудка. Эта транслокация приводит к сверхэкспрессии гена *MALT1* и последующим молекулярным событиям, которые были описаны для транслокации $t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1$ [63, 70]. Транслокация $t(3;14)(p14.1;q32)/IGH-FOXP1$ также не была обнаружена при MALT-лимфоме желудка. При данной транслокации происходит перемещение кодирующей последовательности гена *FOXP1* в энхансерную область *IGH*, что приводит к сверхэкспрессии белка *FOXP1* [74], который подавляет транскрипцию множества проапоптотических генов, тем самым защищая клетки от апоптоза [63].

Помимо транслокаций, при MALT-лимфомах наблюдаются трисомии 3, 12, и 18 хромосом, которые регистрируются как единственная генетическая аномалия в 25 % случаев MALT-лимфом. При желудочных MALT-лимфомах наиболее часто встречается трисомия хромосомы 3. Механизм действия трисомии хромосомы 3 при лимфомах не установлен. Предполагается, что он связан с повышением числа копий генов протоонкогенного белка *BCL6* и репрессора транскрипции *FOXP1*, расположенных на хромосоме 3 [63]. *H. pylori*-зависимые MALT-лимфомы, ассоциированные с трисомией 3, 12 или 18 хромосом, могут прогрессировать и стать независимыми от *H. pylori* и/или трансформироваться в DLBCL. С трансформацией MALT-лимфом связывают полную инактивацию гена супрессора опухолей *p53*, гомологичную делецию гена *p16* и хромосомные транслокации генов *CMYC* и *BCL6* [75, 76].

На ранних стадиях развития MALT-лимфом желудка наблюдается инактивация генов ингибиторов циклин-зависимых киназ *p15* и *p16*, регулирующих клеточный цикл и являющихся супрессорами опухолевого роста. Инактивация *p16* при MALT-лимфомах может быть опосредована гиперметилированием 5'-CpG-островка этого гена [77]. Также при MALT-лимфомах желудка обнаруживаются соматические missens-мутации в генах *PIM1* и *cMyc*. Чрезмерная экспрессия данных проонкогенных белков приводит к подавлению апоптоза и способствует пролиферации клеток [63].

Заключение

Инфицирование хеликобактером слизистой желудка ведет к развитию провоспалительного клеточного иммунного ответа с участием Th17 и различных ИФН- γ -продуцирующих клеток. Однако факторы вирулентности *H. pylori* позволяют ему уклоняться от действия эффекторов иммунитета и индуцируют сдвиг иммунного ответа от провоспалительного к регуляторному типу. В результате формируется стойкая инфекция с постоянным и малоэффективным иммунным ответом, вялотекущим воспалением и формированием лимфоидных фолликулов в слизистой желудка. Одним из наименее благоприятных последствий этого состояния является развитие MALT-лимфом желудка. Патогенез этих лимфом обусловлен постоянной стимуляцией

В-лимфоцитов, приводящей к онкогенным событиям: хромосомным транслокациям, инактивации генов-супрессоров опухоли, подавлению апоптоза. В результате пролиферация В-клеток становится независимой от антигенной стимуляции и неконтролируемой, что, в конечном итоге ведет к развитию опухоли.

■ Литература/References

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1: 1311–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91816-6)
2. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson C., Viladomiu M., Carbo A., Abedi V., Hontecillas R. Systems-wide analyses of human immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes*. 2016; 7 (1): 3–21. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1116673>
3. Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Светлова М.В. Результаты взаимодействия эпителия желудка с *Helicobacter pylori*: повреждение клеток, участие эпителиоцитов в иммунном ответе, канцерогенез. *Иммунология*. 2021; 42 (5): 552–60. [Talayev V.Yu., Babaykina O.N., Svetlova M.V. Results of the interaction of gastric epithelium with *Helicobacter pylori*: cell damage, participation of epithelial cells in the immune response, carcinogenesis. *Immunologia*. 2021; 42 (5): 552–60. (in Russian)]
4. Yoshida A., Isomoto H., Hisatsune J., Nakayama M., Nakashima Y., Matsushima K., et al. Enhanced expression of CCL20 in human *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Clin. Immunol.* 2009; 130: 290–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.09.016>
5. Cook K.W., Letley D.P., Ingram R.J.M., Staples E., Skjoldmose H., Atherton J.C., et al. CCL20/CCR6-mediated migration of regulatory T cells to the *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Gut*. 2014; 63: 1550–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306253>
6. Cederlund A., Gudmundsson G.H., Agerberth B. Antimicrobial peptides important in innate immunity. *FEBS J.* 2011; 20: 3942–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08302.x>
7. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S. K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules*. 2018; 8 (1): 4. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom8010004>
8. Pero R., Coretti L., Nigro E., Lembo F., Laneri S., Lombardo B., Daniele A., Scudiero O. Defensins in the fight against *Helicobacter pylori*. *Molecules*. 2017; 22 (3): 424. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22030424>
9. Sahl H.G., Pag U., Bonness S., Wagner S., Antcheva N., Tossi A. Mammalian defensins: Structures and mechanism of antibiotic activity. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 4: 466–75. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0804452>
10. Sass V., Schneider T., Wilmes M., Körner C., Tossi A., Novikova N., Shamova O., Sahl H.G. Human β -defensin 3 inhibits cell wall biosynthesis in *Staphylococci*. *Infect. Immun.* 2010; 6: 2793–800. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00688-09>
11. Brogden K.A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3: 238–50. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>
12. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Human defensins. *J. Mol. Med.* 2005; 8: 587–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0657-1>
13. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D., Lu W., Lubkowski J. Human β -defensins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 11: 1294–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5540-2>
14. Hoover D.M., Chertov O., Lubkowski J. The structure of human β -defensin-1: New insights into structural properties of β -defensins. *J. Biol. Chem.* 2001; 42: 39 021–6. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M103830200>
15. Lai Y., Gallo R.L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009; 30 (3): 131–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>
16. Presicce P., Giannelli S., Taddeo A., Villa M. L., Della B.S. Human defensins activate monocyte-derived dendritic cells, promote the production of proinflammatory cytokines, and up-regulate the surface expression of CD91. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86: 941–8.
17. Tewary P., de la Rosa G., Sharma N., Rodriguez L.G., Tarasov S.G., Howard O.M., et al. β -defensin 2 and 3 promote the uptake of self or CpG DNA, enhance IFN- α production by human plasmacytoid dendritic cells, and promote inflammation. *J. Immunol.* 2013; 191: 865–74. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201648>
18. Cullen T.W., Giles D.K., Wolf L.N., Ecobichon C., Bonica I.G., Trent M.S. *Helicobacter pylori* versus the host: Remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa. *PLoS Pathog.* 2011; 7: e1002454. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002454>
19. Nuding S., Gersemann M., Hosaka Y., Konietzny S., Schaefer C., Beisner J., et al. Gastric antimicrobial peptides fail to eradicate *Helicobacter pylori* infection due to selective induction and resistance. *PLoS One*. 2013; 9: e73867. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073867>
20. Pero R., Angrisano T., Brancaccio M., Falanga A., Lombardi L., Natale F., Laneri S., Lombardo B., Galdiero S., Scudiero O. Beta-defensins and analogs in *Helicobacter pylori* infections: mRNA expression levels, DNA methylation, and antibacterial activity. *PLoS One*. 2019; 14 (9): e0222295. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222295>
21. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., El-Zimaity H.M., Lee C.K., Yamaoka Y., et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*. 2004; 53: 1235–43.
22. Nurgalieva Z.Z., Conner M.E., Opekun A.R., Zheng C.Q., Elliott S.N., Ernst P.B., et al. B-cell and T-cell immune responses to experimental *Helicobacter pylori* infection in humans. *Infect. Immun.* 2005; 73: 2999–3006.
23. Isaacson P. Immunoperoxidase study of the secretory immunoglobulin system and lysozyme in normal and diseased gastric mucosa. *Gut*. 1982; 23: 578–88.
24. Birkholz S., Schneider T., Knipp U., Stallmach A., Zeitl M. Decreased *Helicobacter pylori*-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients. *Digestion*. 1998; 59: 638–45.
25. Moyat M., Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (19): 5583–93.
26. Thomas J.E., Austin S., Dale A., McClean P., Harding M., Coward W.A., Weaver L.T. Protection by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Lancet*. 1993; 342: 121.
27. Corthésy-Theulaz I., Corthésy B., Bachmann D., Velin D., Kraehenbuhl J.P. Passive immunity in *Helicobacter*-challenged neonatal mice conferred by immunized dams lasts until weaning. *Infect. Immun.* 2003; 71: 2226–9.
28. Lee C.K., Weltzin R., Thomas W.D., Kleanthous H., Ermak T.H., Soman G., et al. Oral immunization with recombinant *Helicobacter pylori* urease induces secretory IgA antibodies and protects mice from challenge with *Helicobacter felis*. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 161–72.
29. Gorrell R.J., Wijburg O.L., Pedersen J.S., Walduck A.K., Kwok T., Strugnell R.A., Robins-Browne R.M. Contribution of secretory antibodies to intestinal mucosal immunity against *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 2013; 81: 3880–93.
30. Kleanthous H., Lee C.K., Monath T.P. Vaccine development against infection with *Helicobacter pylori*. *Br. Med. Bull.* 1998; 54: 229–41.
31. Velin D., Bachmann D., Bouzourene H., Michetti P. Reduction of *Helicobacter* infection in IL-10-/- mice is dependent on CD4+ T cells but not on mast cells. *Helicobacter*. 2008; 13: 361–9.
32. Ermak T.H., Giannasca P.J., Nichols R., Myers G.A., Nedrud J., Weltzin R., Lee C.K., Kleanthous H., Monath T.P. 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; 188: 2277–88.

33. Gray B.M., Fontaine C.A., Poe S.A., Eaton K.A. Complex T cell interactions contribute to *Helicobacter pylori* gastritis in mice. *Infect. Immun.* 2013; 81: 740–52.
34. Eaton K.A., Ringler S.R., Danon S.J. Murine splenocytes induce severe gastritis and delayed-type hypersensitivity and suppress bacterial colonization in *Helicobacter pylori*-infected SCID mice. *Infect. Immun.* 1999; 67 (9): 4594–602.
35. Bimczok D., Clements R.H., Waites K.B., Novak L., Eckhoff D.E., Mannon P.J., Smith P.D., Smythies L.E. Human primary gastric dendritic cells induce a Th1 response to *H. pylori*. *Mucosal Immunol.* 2010; 3: 260–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2010.10>
36. Horvath D.J., Jr., Washington M.K., Cope V.A., Algood H.M. IL-23 contributes to control of chronic *Helicobacter pylori* infection and the development of T helper responses in a mouse model. *Front. Immunol.* 2012; 3: 56. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00056>
37. Zhang J.Y., Liu T., Guo H., Liu X.F., Zhuang Y., Yu S., et al. Induction of a Th17 cell response by *Helicobacter pylori* Urease subunit B. *Immunobiology.* 2011; 216 (7): 803–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.12.006>
38. Khamri W., Walker M.M., Clark P., Atherton J.C., Thursz M.R., Bamford K.B., et al. *Helicobacter pylori* stimulates dendritic cells to induce interleukin-17 expression from CD4⁺ T lymphocytes. *Infect. Immun.* 2010; 78: 845–53.
39. Kao J.Y., Zhang M., Miller M.J., Mills J.C., Wang B., Liu M., Eaton K.A., Zou W., Berndt B.E., Cole T.S., Takeuchi T., Owyang S.Y., Luther J. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1046–54. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.043>
40. Caruso R., Fina D., Paoluzi O.A., Blanco G.D.V., Stolfi C., Rizzo A., Caprioli F., Sarra M., Andrei F. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38 (2): 470–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200737635>
41. Luzzza F., Parrello T., Sebkova L., Pensabene L., Imeneo M., Mancuso M., La Vecchia A.M., Monteleone G., Strisciuglio P., Pallone F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected children. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33: 14–20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80130-4](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80130-4)
42. Dixon B.R.E.A., Hossain R., Patel R.V., Algood H.M.S. Th17 cells in *Helicobacter pylori* infection: a dichotomy of help and harm. *Infect. Immun.* 2019; 87 (11): e00363-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00363-19>
43. Mizuno T., Ando T., Nobata K., Tsuzuki T., Maeda O., Watanabe O., et al. Interleukin-17 levels in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa and pathologic sequelae of colonization. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 6305–11. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i40.6305>
44. Luzzza F., Parrello T., Monteleone G., Sebkova L., Romano M., Zarrilli R., Imeneo M., Pallone F. Up-Regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J. Immunol.* 2000; 165 (9): 5332–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.9.5332>
45. Shiomi S., Toriie A., Imamura S., Konishi H., Mitsufuji S., Iwakura Y., et al. IL-17 is involved in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammatory responses in a mouse model. *Helicobacter.* 2008; 13: 518–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00629.x>
46. Shi Y., Liu X.F., Zhuang Y., Zhang J.Y., Liu T., Yin Z., et al. *Helicobacter pylori* induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J. Immunol.* 2010; 184: 5121–29. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901115>
47. Carbo A., Olivares-Villagomez D., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Chaturvedi R., Piazuelo M.B., et al. Systems modeling of the role of interleukin-21 in the maintenance of effector CD4⁺ T cell responses during chronic *Helicobacter pylori* infection. *MBio.* 2014; 5: e01243-14. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01243-14>
48. Leber A., Abedi V., Hontecillas R., Viladomiu M., Hoops S., Ciupe S., et al. Bistability analysis of CD4⁺ T follicular helper and regulatory cells during *Helicobacter pylori* infection. *J. Theor. Biol.* 2016; 398: 74–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.02.036>
49. Mohammadi M., Nedrud J., Redline R., Lycke N., Czinn S.J. Murine CD4⁺ T-cell response to *Helicobacter* infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology.* 1997; 113 (6): 1848–57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70004-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70004-0)
50. Garhart C.A., Nedrud J.G., Heinzel F.P., Sigmund N.E., Czinn S.J. Vaccine-induced protection against *Helicobacter pylori* in mice lacking both antibodies and interleukin-4. *Infect. Immun.* 2003; 71 (6): 3628–33. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3628-3633.2003>
51. Li R., Jiang X.X., Zhang L.F., Liu X.M., Hu T.Z., Xia X.J., Li M., Xu C.X. Group 2 innate lymphoid cells are involved in skewed type 2 immunity of gastric diseases induced by *Helicobacter pylori* infection. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 4927964. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4927964>
52. Wang S.K., Zhu H.F., He B.S., et al. CagA⁺ *H. pylori* infection is associated with polarization of T helper cell immune responses in gastric carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (21): 2923–31. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i21.2923>
53. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., et al. Mucosal FOXP3-expressing CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect. Immun.* 2005; 73 (1): 523–31. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.523-531.2005>
54. Cheng H.H., Tseng G.Y., Yang H.B., Wang H.J., Lin H.J., Wang W.C. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 34–43.
55. Arnold I.C., Lee J.Y., Amieva M.R., Roers A., Flavell R.A., Sparwasser T., Müller A. Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori*-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology.* 2011; 140 (1): 199–209. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.047>
56. Harris P.R., Wright S.W., Serrano C., Riera F., Duarte I., Torres J., et al. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology.* 2008; 134: 491–9. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.006>
57. Robinson K., Kenefeck R., Pidgeon E.L., Shakib S., Patel S., Polson R.J., Zaitoun A.M., Atherton J.C. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut.* 2008; 57 (10): 1375–85. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2007.137539>
58. Sobala G.M., Crabtree J.E., Dixon M.F., Schorah C.J., Taylor J.D., Rathbone B.J., Heatley R.V., Axon A.T. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut.* 1991; 32: 1415–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.32.11.1415>
59. Isaacson P.G., Wotherspoon A.C., Diss T., Pan L.X. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15 (9): 819–28. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199109000-00001>
60. Bacon C.M., Du M.Q., Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60 (4): 361–72. DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031146>
61. Floch P., Mégraud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* strains and gastric MALT lymphoma. *Toxins (Basel).* 2017; 9 (4): 132. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9040132>
62. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood.* 2006; 107 (8): 3034–44. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3679>
63. Troppan K., Wenzl K., Neumeister P., Deutsch A. Molecular pathogenesis of MALT lymphoma. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 102656. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/102656>
64. Hatakeyama M., Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2005; 96 (12): 835–43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00130.x>
65. Umehara S., Higashi H., Ohnishi N., Asaka M., Hatakeyama M. Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene.* 2003; 22 (51): 8337–42. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207028>
66. Delchier J.C., Lamarque D., Levy M., Tkoub E.M., Copie-Bergman C., Deforges L., et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma: high seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (8): 2324–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04036.x>

67. Koehler C.I., Mues M.B., Dienes H.P., Kriegsmann J., Schirmacher P., Odenthal M. *Helicobacter pylori* genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. *Mol. Pathol.* 2003; 56 (1): 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1136/mp.56.1.36>
68. Appelmelk B.J., Martin S.L., Monteiro M.A., Clayton C.A., McColm A.A., Zheng P., et al. Phase variation in *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide due to changes in the lengths of poly(C) tracts in alpha3-fucosyltransferase genes. *Infect. Immun.* 1999; 67 (10): 5361–6. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.67.10.5361-5366.1999>
69. Bergman M.P., Engering A., Smits H.H., van Vliet S.J., van Bodegraven A.A., Wirth H.P., et al. *Helicobacter pylori* modulates the T helper cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lipopolysaccharide and DC-SIGN. *J. Exp. Med.* 2004; 200 (8): 979–90. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20041061>
70. Liu H., Hamoudi R.A., Ye H., Ruskone-Fourmestraux A., Dogan A., Isaacson P.G., Du M.Q. t(11;18)(q21;q21) of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma results from illegitimate non-homologous end joining following double strand breaks. *Br. J. Haematol.* 2004; 125 (3): 318–29. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04909.x>
71. Nagel D., Vincendeau M., Eitelhuber A.C., Krappmann D. Mechanisms and consequences of constitutive NF- κ B activation in B-cell lymphoid malignancies. *Oncogene.* 2014; 33 (50): 5655–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2013.565>

72. Du M.Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ B activation. *Histopathology.* 2011; 58 (1): 26–38. DOI: [10.1111/j.1365-2559.2010.03699.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03699.x)
73. Willis T.G., Jadayel D.M., Du M.Q., Peng H., Perry A.R., Abdul-Rauf M., et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell.* 1999; 96 (1): 35–45. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80957-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80957-5)
74. Streubel B., Vinatzer U., Lamprecht A., Raderer M., Chott A. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia.* 2005; 19 (4): 652–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403644>
75. Du M., Peng H., Singh N., Isaacson P.G., Pan L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood.* 1995; 86 (12): 4587–93. PMID: 8541549.
76. Neumeister P., Hoeffler G., Beham-Schmid C., Schmidt H., Apfelbeck U., Schaidt H., Linkesch W., Sill H. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology.* 1997; 112 (6): 1871–5. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178679>
77. Martinez-Delgado B., Fernandez-Piqueras J., Garcia M.J., Arranz E., Gallego J., Rivas C., Robledo M., Benitez J. Hypermethylation of a 5' CpG island of p16 is a frequent event in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* 1997; 11 (3): 425–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400579>

Сведения об авторах

Талаев Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Воронина Елена Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: el2v@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1801-9693>

Заиченко Ирина Евгеньевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: imm.irina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5063-3111>

Бабайкина Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: olga_babaykina@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>

Authors' information

Vladimir Yu. Talayev – MD, PhD, Professor, Head of the Cellular Immunology Lab., Acad. I.N. Blokhina NNSRIEM of Rosпотребнадzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Elena V. Voronina – PhD, Researcher of the Cellular Immunology Lab., Acad. I.N. Blokhina NNSRIEM of Rosпотребнадzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: el2v@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1801-9693>

Irina Ye. Zaichenko – PhD, Leader Researcher of the Cellular Immunology Lab., Acad. I.N. Blokhina NNSRIEM of Rosпотребнадzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: imm.irina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5063-3111>

Olga N. Babaykina – PhD, Senior Researcher of the Cellular Immunology Lab., Acad. I.N. Blokhina NNSRIEM of Rosпотребнадzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: olga_babaykina@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>