

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *HELICOBACTER PYLORI* С ЭПИТЕЛИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА. II. РЕАКЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В ОТВЕТ НА КОЛОНИЗАЦИЮ И ПЕРСИСТИРОВАНИЕ *H. PYLORI*

О.К. Поздеев¹, А.О. Поздеева¹, Ю.В. Валеева², П.Е. Гуляев³, А.Н. Савинова³

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Казань, Россия

² ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

³ ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия

Резюме. Распространенность рецидивирующих воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки велика, однако роль микробов в развитии данной патологии оставалась неясной. Переломный момент в изучении этиологии воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта произошел после опубликования В.Ж. Marshall и J.R. Warren (1983) результатов выделения *Helicobacter pylori* со слизистой оболочки желудка больного, страдающего гастритом, и методах культивирования этих бактерий. Большинство бактерий вида *H. pylori* при колонизации организма находятся в свободном состоянии, но около 20% присоединяется к эпителиальным клеткам желудка. Были проанализированы последствия взаимодействия *H. pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка и активации защитных механизмов, вызванных колонизацией и циркуляцией бактерий. Показано, что наряду с запуском провоспалительного ответа, индуцированного белками VacA и CagA, в котором последний способен вызывать комплекс ответных реакций, как в фосфорилированной, так и в нефосфорилированной форме, *H. pylori* повреждает межклеточные контакты, нарушает полярность и пролиферацию эпителия, активирует фосфатазы SHP-2, что приводит к развитию различных клеточных ответов. Рассмотрены механизмы запуска митоген-активируемого протеинкиназного каскада (МАРК). Обсуждены способность *H. pylori* регулировать процесс апоптоза, а именно его подавления, через экспрессию киназы ERK и белка MCL1, что облегчает его выживание на слизистой желудка, а также позитивное влияние циркуляции бактерий на выживание эпителиоцитов посредством индукции антиапоптотических факторов в клетках эпителия желудка. В значительной мере такие процессы, как активация транскрипционных факторов (NF-κB, NFAT, SRF, T-клеточный лимфоидный энхансерный фактор [TCF/LEF]), регуляция активности

Адрес для переписки:

Поздеев Оскар Кимович
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36,
Казанская государственная медицинская академия.
Тел.: 8 919 693-02-04 (моб.).
E-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Contacts:

Oskar K. Pozdeev
420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 36,
Kazan State Medical Academy.
Phone: +7 919 693-02-04 (mobile).
E-mail: pozdeevoskar@rambler.ru

Библиографическое описание:

Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е., Савинова А.Н. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. II. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистенцию *H. pylori* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 253–261. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-253-261

Citation:

Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E., Savinova A.N. Mechanisms of interacting *Helicobacter pylori* with gastric mucosal epithelium. II. A reaction of gastric epithelium on *Helicobacter pylori* colonization and persistence // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 253–261. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-253-261

белка MCL1, который в свою очередь является одним из основных антиапоптотических факторов, и индукция синтеза фактора торможения миграции (MIF) обуславливают персистенцию *H. pylori*. Рассмотрено участие цитотоксина VacA в индукции апоптоза эпителиоцитов посредством запуска каскадных реакций, осуществляемых каспазами. Инфицирование *H. pylori* сопровождается секрецией комплекса провоспалительных цитокинов, причем данные подтверждаются как *in vitro*, так и *in vivo*. Основную роль в выработке данных цитокинов играет уреаза, которая активирует транскрипционный фактор NF-κB. Кроме того, сигнальные системы эпителия желудка могут быть активированы в результате связывания бактерий с рецептором на поверхности эпителиоцитов (взаимодействие с CD74 и молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости). Рассмотрено участие различных субпопуляций CD4⁺ Т-клеток, в частности Т-хелперов 17 (Th17), в формировании иммунного ответа к антигенам *H. pylori* в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, цитокины, эпителиоциты слизистой оболочки желудка.

MECHANISMS OF INTERACTING *HELICOBACTER PYLORI* WITH GASTRIC MUCOSAL EPITHELIUM. II. A REACTION OF GASTRIC EPITHELIUM ON *HELICOBACTER PYLORI* COLONIZATION AND PERSISTENCE

Pozdeev O.K.^a, Pozdeeva A.O.^a, Valeeva Yu.V.^b, Gulyaev P.E.^c, Savinova A.N.^c

^a Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

^b Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

^c Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Abstract. Gastric and duodenal recurrent inflammatory diseases have a high prevalence, but the role played by microbes in its development remained unclear. However, the data published in 1983 by Marshall and Warren about isolating *Helicobacter pylori* from the stomach mucosa of the patient with gastritis and proposing relevant cultivation methods was the turning point in investigating etiology of the upper digestive tract inflammatory disorders. Moreover, it was shown that the majority of *H. pylori* spp. are found within the gastric lumen upon colonization, whereas around 20% of them are attached to the epithelial cells in the stomach. In addition, effects of interacting *H. pylori* with gastric epithelium and activation of some defense mechanisms due to bacterial colonization and spreading were analyzed. It was found that along with triggering pro-inflammatory response induced by proteins VacA as well as phosphorylated/unphosphorylated CagA, wherein the latter is able to induce a set of protective reactions *H. pylori* disrupts intercellular contacts, affects epithelial cell polarity and proliferation, and activates SHP-2 phosphatase resulting in emerging diverse types of cellular responses. The activation mechanisms for the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway were discussed. The ability of *H. pylori* to regulate apoptosis, particularly via its suppression, by expressing ERK kinase and protein MCL1 facilitating bacterial survival in the gastric mucosa as well as beneficial effects related to bacterial circulation on gastric epithelial cell survival elicited by anti-apoptotic factors were also examined. Of note, persistence of *H. pylori* are mainly determined by activating transcriptional factors including NF-κB, NFAT, SRF, T-cell lymphoid enhancing factor (TCF/LEF), regulating activity of MCL1 protein, in turn, being one of the main anti-apoptotic factors, as well as induced production of the migration inhibitory factor (MIF). The role of VacA cytotoxin in triggering epithelial cell apoptosis via caspase-mediated pathways was also considered. Infection with *H. pylori* is accompanied by release of proinflammatory cytokine cocktail detected both *in vitro* and *in vivo*. In particular, bacterial urease activating transcriptional factor NF-κB was shown to play a crucial role in inducing cytokine production. Moreover, such signaling pathways may be activated after *H. pylori* is attached to the cognate receptor in the gastric epithelial surface by interacting with CD74 and MHC class II molecules. Finally, a role for various CD4⁺ T cell subsets, particularly type 17 T helper cells (Th17) in inducing immune response against *H. pylori* antigens in gastric mucosa was revealed were also discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, cytokines, gastric mucosal epitheliocytes.

Данная работа является продолжением опубликованного ранее обзора [1].

Helicobacter pylori является одним из наиболее распространенных микроорганизмов-комменсалов, колонизирующим почти 60% жителей нашей планеты, а также самых различных животных. В ходе эволюции взаимоотношений с организмом человека, в том числе находясь под «прессом» различных анти-

микробных препаратов, некоторые штаммы *H. pylori* приобрели вирулентные свойства, и с их присутствием связывают развитие атрофического гастрита типа В, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также злокачественных заболеваний желудка. При этом приблизительно 70% лиц, колонизированных *H. pylori*, на протяжении всей жизни являются бессимптомными бактерионосителя-

ми, а указанные заболевания регистрируют только у 12–15% инфицированных лиц. Это обстоятельство стало основанием для многочисленных дискуссий, что дало повод определить *H. pylori* как «изменчивый» патоген, способный, в зависимости от обстоятельств, вести себя либо как симбионт, либо вызывать развитие серьезных патологий. Показано, что степень риска развития заболеваний зависит от характера взаимоотношений между *H. pylori* и организмом-хозяином, обусловленных как штамм-специфичным набором факторов патогенности у микроорганизма, так и комплексом эффекторов, индуцированных у носителя.

В предыдущем обзоре мы сосредоточились на факторах патогенности *H. pylori*, способствующих колонизации и персистенции микроорганизма на слизистой оболочке желудка (СОЖ). Настоящий обзор посвящен анализу последствий прямого или непрямого (за счет действия растворимых продуктов) взаимодействия *H. pylori* с эпителием СОЖ и каскада защитных механизмов, индуцированных колонизацией и персистенцией бактерий.

Ответы эпителиальных клеток, индуцированные *H. pylori*

В ответ на проникновение в цитозоль CagA и мукопептидов посредством IV типа секреции, эпителиальные клетки отвечают синтезом провоспалительных цито- и хемокинов. Основным медиатором экспрессии этих продуктов является NF-κB, играющий роль фактора транскрипции и служащий отправной точкой для разнообразных каскадных реакций, активированных *H. pylori*. Как было указано выше, CagA является субстратом для внутриклеточных тирозинкиназ эпителиальных клеток СОЖ и может вмешиваться в процессы фосфорилирования, являющиеся ключевыми при передаче сигнала внутрь клеток от многих мембранных рецепторов. Известно, что в эукариотических клетках в ответ на воздействующий на клетку сигнал, запускаются системы передачи и усиления этого сигнала, работающие по каскадному принципу активации определенных белков в определенной последовательности. Этими белками обычно являются каскадно фосфорилирующие и активирующие друг друга протеинкиназы [14]. Фосфорилирование CagA Src-киназами по EPIYA-мотиву нарушает регуляцию различных сигнальных путей, влияющих на цитоскелет и трансформацию клеток. Тип мотива EPIYA определяет тип молекулы, с которыми в последующем будет взаимодейство-

вать фосфорилированный CagA. В частности, фосфорилирование по мотиву EPIYA-C или -D инициирует взаимодействие и активацию SHP-2-фосфатазы, ответственной за фосфорилирование тирозина при трансдукции сигнала от активированных рецепторов в эпителиальных клетках желудка [21]. Фосфатаза SHP-2 содержит 2 особых, tandemно расположенных SH2-домена, через которые фермент связывается с фосфотирозином. Белок CagA *H. pylori* взаимодействует с SH2-доменами, что резко усиливает ферментативную активность фосфатазы SHP-2. В результате активируется митоген-активируемый протеинкиназный каскад (МАРК), но также дефосфорилируются и инактивируются киназы фокальной адгезии (ФАК) [38]. МАРК-киназы представлены группой белков, включающей 3 небольших семейства протеинкиназ — p38, JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase) и ERK (extracellular signal regulated kinase). МАРК-киназы p38 и ERK1/2 играют одну из ключевых ролей в развитии воспаления. Во-первых, они фосфорилируют и, таким образом, активируют многие факторы транскрипции, в числе которых ядерный фактор NF-κB. Во-вторых, p38 и ERK1/2 обеспечивают посттранскрипционную регуляцию синтеза некоторых белков воспаления: повышают стабильность мРНК (IL-3, IL-6, IL-8, TNFα, циклоксигеназы-2 и c-fos) и регулируют ее транспорт из ядра в цитоплазму (TNFα). Практически во всех случаях активация протеинкиназ семейства ERK связана с клеточным выживанием и стимуляцией пролиферации, а активация протеинкиназ семейств p38 и JNK с индукцией апоптоза [49]. Таким образом, если в норме фосфатаза SHP-2 участвует в регуляции распластывания, миграции и адгезии клеток эпителия СОЖ, то в присутствии CagA она становится проводником его дезорганизующего влияния на эти процессы и одной из причин трансформации фенотипа клеток. К приобретению эпителиоцитами «фенотипа колибри» также приводит инактивация ФАК [38].

Нефосфорилированный CagA также способен взаимодействовать с различными внутриклеточными белками, что индуцирует комплекс ответных реакций, варьирующих от провоспалительных и митогенных, до потери клетками полярности и нарушения межклеточных контактов. Первым «партнером» для нефосфорилированного CagA в цитоплазме является адаптерный белок Grb2, передающий сигнал к белкам Ras, что активирует МАРК/ERK протеинкиназные каскады [31]. Нефосфорилированный CagA может нарушать

барьерные функции эпителия СОЖ через взаимодействие с белками плотных адгезионных контактов ZO-1 и клеточной адгезии JAM. Помимо воспалительного действия, инфицирование *H. pylori* сопровождается активацией множества ростовых факторов. Через разрушение плотных межклеточных контактов *H. pylori* получает доступ к рецепторам эпидермальных ростовых факторов (EGFR) и Her2/Neu на базолатеральных поверхностях эпителиоцитов. Присутствие бактерий в СОЖ также индуцирует активацию гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста, фактора роста эндотелия и т.д. Продукция этих полипептидов ускоряет клеточную пролиферацию и способствует ангиогенезу.

CagA также может активировать Ca²⁺ зависимую кальциневрин-серин/треонин-фосфатазу, дефосфорилирующую транскрипционный фактор NF-AT. Активация кальциневрина способствует транспорту NF-AT из цитоплазмы в ядра эпителиальных клеток СОЖ, что стимулирует экспрессию ряда генов, в том числе p21Cip1, кодирующего ингибиторы циклин-зависимых протеинкиназ, являющихся главными регуляторами смен фаз клеточного цикла [51]. CagA кроме того индуцирует феномен «рассеивания клеток», известный также как «мотогенный ответ» посредством связывания с рецептором c-Met, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов [12]. Этот механизм реализуется через активацию Rho-ГТФаз Rac1 и Cdc42, зависящую от «острова патогенности» cag. В «мотогенный ответ» также вовлекаются MAP-киназы ERK1/2 и MEK1/2, активированные внеклеточными сигналами *H. pylori*. Последующие эффекты связывания c-Met рецептора включают фосфорилирование тирозинкиназами белка Gab1, ассоциированного с Grb2, что приводит к дополнительной активации внутриклеточных сигнальных и регуляторных белков, таких как фосфатидилинозит-3-киназа (PI3-K), белок Grb2, фосфолипаза C γ (PLC γ) и фосфатаза SHP-2 [26, 47].

В стимулировании провоспалительного ответа участвует и цитотоксин VacA. Субъединица В также способна взаимодействовать с внутриклеточными сигнальными молекулами — белковыми тирозинфосфатазами рецепторного типа PTP α и PTP β , что усиливает формирование вакуолей в эпителиоцитах [17]. Также VacA индуцирует апоптоз эпителиоцитов СОЖ через образование пор в цитоплазматической мембране, что индуцирует выход цитохрома С из митохондрий. Цитохром С активирует в присутствии определенных кофакторов каскад реакций, осуществляемых каспазами. Взаимодействие АТФ или дАТФ с клеточным цитозольным белком Araf-1 (Apoptotic peptidase

activating factor 1) с последующим прикреплением к этому белку цитохрома С приводит к изменению конформации молекулы Araf-1, к которой затем присоединяется прокаспаза-9. В результате этого эта протеаза переходит в активную форму. Затем каспаза-9 расщепляет прокаспазу-3, превращая ее в активную протеазу, каспазу-3, а та, в свою очередь, активирует каспазу-6, затем последовательно активируются фактор фрагментации ДНК 3, поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) и другие ферменты, действие которых приводит ко всем проявлениям апоптоза [50].

Кроме того, сигнальные системы в эпителии СОЖ могут быть активированы не только действием конкретных факторов патогенности *H. pylori*, но и следствием связывания бактерий с рецептором на поверхности эпителиоцитов. Показано, что субъединица В уреазы *H. pylori* способна взаимодействовать с CD74 и молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) [8, 9, 18, 19]. Взаимодействие с молекулами II класса МНС запускает комплекс внутриклеточных сигналов, включая активацию фосфолипазы С, киназ PKC, Src и Syk, а также митоген-активируемых киназ p38 и Erk, что приводит к стимуляции секреции провоспалительных цитокинов и активации проапоптотических стимулов [2]. Показано, что CagA *H. pylori* индуцирует фактор торможения миграции макрофагов (MIF) эпителием СОЖ [10]. В свою очередь MIF, используя лиганд CD74 в качестве рецептора, запускает сигнальные пути, ассоциированные с NF- κ B, Erk1/2 и AP-1 [22, 32]. Также взаимодействие субъединицы В уреазы *H. pylori* с CD74 активирует NF- κ B и стимулирует образование IL-8 [9].

Эффекты колонизации СОЖ *H. pylori*

Запуск сигнальных каскадов в эпителии СОЖ, индуцированных адгезией *H. pylori*, либо секрецией растворимых медиаторов, приводит к различным эффектам, начиная от нарушения барьерных функций до развития воспалительного и проканцерогенного процессов. Другим следствием активации/дисрегуляции сигнальных каскадов является извращение иммунных реакций, что приводит к хронизации процесса.

Нарушение барьерных функций СОЖ. Как было указано выше, эпителиальные клетки СОЖ связаны между собой с помощью десмосом, щелевых коммуникационных соединений, плотных замыкающих соединений, образующих, в целом, барьер между содержимым полости желудка и внутренней средой организма. Показано, что *H. pylori* повреждает межклеточные контакты, нарушает

полярность и пролиферацию эпителия через взаимодействие с мембранными рецепторами и активацию различных сигнальных путей. В цитозоле энтероцитов CagA, фосфорилируемый Src-киназами, активирует фосфатазу SHP-2, что приводит к развитию различных клеточных ответов, включая нарушения плотных и адгезивных контактов СОЖ через взаимодействие с молекулами клеточной адгезии E-кадгерин, ZO-1 и JAM [3, 20]. E-кадгерин представляет собой трансмембранный Ca^{2+} -гликопротеин, осуществляющий адгезивные межклеточные контакты типа «зона слипания». Молекула E-кадгерина, встроенная в цитоплазматическую мембрану, имеет внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную области. Внутриклеточные домены через цепь взаимосвязанных цитоплазматических белков связываются с актиновыми микрофиламентами через β -катенин и некоторые другие белки. Комплекс E-кадгерин/ β -катенин формируется и транспортируется на цитоплазматическую мембрану, где играет важнейшую роль во взаимодействии клеток и поддержании архитектуры эпителиальных тканей. CagA, транслоцированный в цитозоль посредством IV типа секреции, дестабилизирует комплекс E-кадгерин/ β -катенин. Механизмы этой дестабилизации остаются до конца не изученными: предположительно, CagA может конкурировать с β -катенином в связывании E-кадгерина. Дестабилизация комплекса E-кадгерин/ β -катенин приводит к высвобождению и накоплению β -катенина в цитоплазме и ядрах эпителиоцитов с последующей активацией сигнального каскада, опосредованного β -катенином, что приводит к трансформации эпителия СОЖ [34]. Кроме того, в цитозоле эпителиоцитов СОЖ CagA индуцирует транслокацию мембранного белка плотного соединения ZO-1 к базолатеральной поверхности клетки [4, 6, 40]. В дополнение к повреждению межклеточных контактов, CagA *H. pylori* может изменять полярность эпителиоцитов через взаимодействие с комплексом PAR1/MARK-киназа, дестабилизирующим микротрубочки через последовательное фосфорилирование MAP-киназ [27, 40]. Показано, что нарушение полярности эпителия СОЖ является одним из способов повышения выживаемости *H. pylori* на нем [44].

Индукция апоптоза в эпителиоцитах СОЖ H. pylori. Непрерывное и быстрое обновление клеток в эпителиальных слоях является эволюционным защитным механизмом, снижающим возможности для микробной колонизации. *H. pylori* взаимодействует с рецепторами на апикальных поверхностях эпителиальных клеток СОЖ, а для обеспечения своего последующего

персистирования бактерии используют различные механизмы. Один из них связан с нарушением баланса между обновлением и пролиферацией эпителиоцитов [30, 41]. Важнейшим механизмом обновления является апоптоз — высококонсервативный регуляторный процесс поддержания гомеостаза за счет удаления старых или поврежденных клеток. *H. pylori* запускает ускоренную программу апоптоза в эпителиоцитах, что стимулирует компенсаторную пролиферативную активность СОЖ [5, 36]. Показано, что способность регулировать этот процесс *H. pylori* использует для облегчения выживания на эпителии СОЖ [23, 30]. В частности, колонизация эпителия запускает механизмы выживания через более активную экспрессию киназы ERK и короткоживущего белка MCL1, являющихся важными факторами, подавляющими апоптоз, что увеличивает выживаемость бактерий [30].

Как было указано выше, уреазы, фосфолипазы, VacA и другие продукты *H. pylori* вызывают повреждение эпителия СОЖ, стимулируют воспалительный и иммунный ответы, а также регулируют апоптоз эпителиоцитов. Запуск программы апоптоза эпителиоцитов также реализуется через повреждения ДНК, имеющие место при развитии местных защитных реакций. Они могут быть вызваны супероксидными радикалами, образуемыми активированными нейтрофилами либо действием Th1-цитокинов (TNF α , TNF γ), выделяемыми Th1-субпопуляцией Т-хелперов [48]. Кроме того, взаимодействие уреазы *H. pylori* с антигенами II класса МНС также стимулирует апоптоз эпителия СОЖ [18, 19]. В то же время IFN γ , выделяемый Th1-субпопуляцией CD4⁺ клеток, также способен опосредовано усиливать апоптоз за счет увеличения плотности антигенов II класса МНС на мембранах эпителиоцитов, с которыми связывается уреазы *H. pylori*, что запускает апоптоз [18].

Как это ни парадоксально, *H. pylori* также может оказывать и позитивное влияние на выживание эпителиоцитов и запуск антиапоптотических программ в эпителии СОЖ. После транслокации в цитоплазму клетки CagA посредством сигнальных каскадов активирует факторы транскрипции, такие как NF- κ B, NFAT, SRF, Т-клеточный/лимфоидный энхансерный фактор (TCF/LEF) [3, 20, 46]. Активация этих транскрипционных стимулов приводит к увеличению образования циклина D1, специфически регулирующего фазовый переход G1/S в клеточном цикле, что усиливает пролиферацию эпителиоцитов [11]. В исследовании с моделированием инфекции *H. pylori* у монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) было установлено, что бактерии подавляли

апоптоз эпителиоцитов СОЖ. В цитоплазме эпителиальных клеток CagA регулирует активность белка MCL1 (myeloid cell leukemia-1), являющегося одним из основных антиапоптотических факторов, и ERK1/2-модуля MAPK-сигнального каскада, стимулирующего пролиферацию. В значительной мере активация антиапоптотических стимулов обуславливает персистенцию *H. pylori* [30]. Другой механизм стимулирования эпителия СОЖ к пролиферации связан с индукцией синтеза MIF клетками [9]. Пролиферативный ответ является следствием связывания MIF с молекулами CD74, экспрессия которых на апикальной поверхности увеличивается при микробной колонизации, где с CD74 может взаимодействовать *H. pylori* [7, 8]. Также MIF ингибирует фосфорилирование p53, что является антиапоптотическим стимулом, и усиливает внутриклеточную экспрессию ингибитора апоптоза [10]. Кроме того, N-терминальный конец CagA взаимодействует с ASPP2 — супрессором апоптоз-стимулирующего белка p53, что изменяет конформацию последнего. Измененный ASPP2 связывается с p53, что, в итоге, приводит к его протеосомной деградации [19].

Секреция цитокинов. Колонизация *H. pylori* сопровождается секрецией комплекса провоспалительных цитокинов, некоторые из которых выделяет эпителий СОЖ. Среди них первым был идентифицирован IL-8. Показано, что бактерии стимулируют секрецию цитокина *in vitro* и *in vivo*, а его экспрессия связана с транслокацией CagA [13, 16, 29, 37]. Также показано, что в ответ на колонизацию *H. pylori* эпителиоциты секретируют IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-1 α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), MIF и трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) [9, 10, 24, 45]. Среди факторов патогенности *H. pylori*, обуславливающих синтез этих цитокинов, ведущая роль принадлежит уреазе. Показано, что фермент индуцирует образование IL-6 и TNF α *in vitro* и *in vivo* [15, 45]. Субъединица В уреазы активирует транскрипционный фактор NF- κ B, а образование IL-8 индуцирует взаимодействие субъединицы с мембранными молекулами CD74 на поверхности эпителиоцитов [9]. Транслокация CagA в эпителий СОЖ также стимулирует образование IL-8 [13, 16, 35]. Мутантные штаммы *H. pylori*, дефектные по CagA, слабо влияют на образование мРНК IL-8 и собственно IL-8 [13]. Также была установлена способность неидентифицированных продуктов «острова патогенности» Cag и OipA стимулировать секрецию IL-6 клетками эпителия желудка линии MKN-28 *in vitro* [28].

В то время как синтез ряда цитокинов эпителием желудка индуцирован факторами патогенности *H. pylori*, фактически в организме человека существует сложная сеть взаимодействий, некоторые из которых включают факторы других клеток, инфильтрирующих СОЖ.

Показано, что в формировании иммунного ответа к антигенам *H. pylori* в слизистой желудка участвуют различные субпопуляции CD4⁺ Т-клеток. В частности, установлено, что ведущая роль в его развитии в СОЖ принадлежит Т-хелперам 17 (Th17) [39, 43]. Колонизация *H. pylori* повышает IL-17 в СОЖ человека и лабораторных животных. У человека повышение уровней IL-17 индуцирует секрецию IL-8 через активацию ERK 1/2 MAP-киназного пути, а IL-8 служит аттрактантом для нейтрофилов, что, в конечном итоге, стимулирует воспалительный ответ. У пациентов, страдающих *H. pylori*-ассоциированным гастритом, выявлено повышение уровней транскрипции РНК IL-17 и его секреции. При моделировании *H. pylori*-инфекции у мышей, нарастание уровней IL-17 в СОЖ отмечали в течение трех недель и сохранение на протяжении 12 месяцев после инфицирования [25]. Аналогичные результаты были получены и при моделировании инфекции у монгольских песчанок, особенно на стадии хронизации процесса [33]. Поскольку эпителий СОЖ экспрессирует рецепторы к IL-17, связывание цитокина стимулирует эпителиоциты к образованию IL-8 [25]. Кроме того, у пациентов, инфицированных *H. pylori*, выявлено повышенное образование IL-21 и IL-23 — цитокинов, стимулирующих и поддерживающих секрецию IL-17. При этом показано, что синтез IL-23 не связан с активностью CagA [25, 42].

В заключение следует отметить, что несмотря на то, что на протяжении последних 30–35 лет *H. pylori* является объектом многочисленных исследований, существуют проблемы, требующие своего дальнейшего изучения, в частности, факторы, определяющие прогрессирование атрофического гастрита до развития пептических язв и болезней злокачественного роста. В данном обзоре представлены сведения о событиях, развивающихся при непосредственном взаимодействии бактерий с эпителием СОЖ. Но во внимание следует принимать и прочие эффекты, оказываемые *H. pylori* на другие клетки организма человека, способные, в свою очередь, значительно изменять локальную обстановку в СОЖ. В первую очередь это касается иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих слизистую в ответ на многолетнюю микробную колонизацию. Несмотря на мобилизацию защитных механизмов, хеликобактеры вполне успешно избе-

гают их действия, в том числе и за счет манипулирования функциональной активностью эпителиоцитов.

Можно полагать, что дальнейшее изучение комплекса механизмов, обеспечивающих дли-

тельное персистирование *H. pylori*, позволит разработать комплекс мероприятий, способных предотвратить развитие язвенных гастродуоденитов и злокачественных трансформаций эпителиа СОЖ.

Список литературы/References

1. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 273–283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors promoting successful colonization. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 273–283. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-273-283 (In Russ.)]
2. Al-Daccak R., Mooney N., Charron D. MHC class II signaling in antigen-presenting cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 108–113. doi: 10.1016/j.coi.2003.11.006
3. Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 2008, vol. 134, no. 1, pp. 306–323. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.009
4. Amieva M.R., Vogelmann R., Covacci A., Tompkins L.S., Nelson W.J., Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science*, 2003, vol. 300, no. 5624, pp. 1430–1434. doi: 10.1126/science.1081919
5. Ashktorab H., Dashwood R.H., Dashwood M.M., Zaidi S.I., Hewitt S.M., Green W.R., Lee E.L., Darempouran M., Nouraie M., Malekzadeh R., Smoot D.T. *H. pylori*-induced apoptosis in human gastric cancer cells mediated via the release of apoptosis-inducing factor from mitochondria. *Helicobacter*, 2008, vol. 13, no. 6, pp. 506–517. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00646.x
6. Bagnoli F., Buti L., Tompkins L., Covacci A., Amieva M.R. *Helicobacter pylori* CagA induces a transition from polarized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 45, pp. 16339–16344. doi: 10.1073/pnas.0502598102
7. Barrera C.A., Beswick E.J., Sierra J.C., Bland D., Espejo R., Mifflin R., Adegboyega P., Crowe S.E., Ernst P.B. Polarized expression of CD74 by gastric epithelial cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 2005, vol. 53, no. 12, pp. 1481–1489. doi: 10.1369/jhc.4A6552.2005
8. Beswick E.J., Bland D.A., Suarez G., Barrera C.A., Fan X.J., Reyes V.E. *Helicobacter pylori* binds to CD74 on gastric epithelial cells and stimulates interleukin-8 production. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 5, pp. 2736–2743. doi: 10.1128/IAI.73.5.2736-2743.2005
9. Beswick E.J., Pinchuk I.V., Minch K., Suarez G., Sierra J.C., Yamaoka Y., Reyes V.E. The *Helicobacter pylori* urease B subunit binds to CD74 on gastric epithelial cells and induces NF-kappaB activation and interleukin-8 production. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 2, pp. 1148–1155. doi: 10.1128/IAI.74.2.1148-1155.2006
10. Beswick E.J., Pinchuk I.V., Suarez G., Sierra J.C., Reyes V.E. *Helicobacter pylori* CagA-dependent macrophage migration inhibitory factor produced by gastric epithelial cells binds to CD74 and stimulates procarcinogenic events. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 11, pp. 6794–6801. doi: 10.4049/jimmunol.176.11.6794
11. Chang Y.J., Wu M.S., Lin J.T., Pestell R.G., Blaser M.J., Chen C.C. Mechanisms for *Helicobacter pylori* CagA-induced cyclin D1 expression that affect cell cycle. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 11, pp. 1740–1752. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00743.x
12. Churin Y., Al-Ghoul L., Kepp O., Meyer T.E., Birchmeier W., Naumann M. *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the mitogenic response. *J. Cell. Biol.*, 2003, vol. 161, no. 2, pp. 249–255. doi: 10.1083/jcb.200208039
13. Crabtree J.E., Farmery S.M., Lindley I.J., Figura N., Peichl P., Tompkins D.S. CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *J. Clin. Pathol.*, 1994, vol. 47, no. 10, pp. 945–950. doi: 10.1136/jcp.47.10.945
14. Crabtree J.E., Naumann M. Epithelial cell signaling in *Helicobacter pylori* infection. *Curr. Signal Transd.*, 2006, vol. 1, no. 1, pp. 53–65. doi: 10.2174/157436206775269253
15. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Heatley R.V., Wyatt J.I. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut*, 1991, vol. 32, no. 12, pp. 1473–1477. doi: 10.1136/gut.32.12.1473
16. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Trejdosiewicz L.K., Peichl P., Nichols P.H., Ramsay N., Primrose J.N., Lindley I.J.D. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J. Clin. Pathol.*, 1994, vol. 47, no. 1, pp. 61–66. doi: 10.1136/jcp.47.1.61
17. De Guzman B.B., Hisatsune J., Nakayama M., Yahiro K., Wada A., Yamasaki E., Nishi Y., Yamazaki S., Azuma T., Ito Y., Ohtani M., van der Wijk T., den Hertog J., Moss J., Hirayama T. Cytotoxicity and recognition of receptor-like protein tyrosine phosphatases, RPTPalpha and RPTPbeta, by *Helicobacter pylori* m2VacA. *Cell. Microbiol.*, 2005, vol. 7, no. 9, pp. 1285–1293. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00556.x
18. Fan X., Crowe S.E., Behar S., Gunasena H., Ye G., Haerberle H., Van Houten N., Gourley W.K., Ernst P.B., Reyes V.E. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 187, no. 10, pp. 1659–1669. doi: 10.1084/jem.187.10.1659
19. Fan X., Gunasena H., Cheng Z., Espejo R., Crowe S.E., Ernst P.B., Reyes V.E. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, no. 4, pp. 1918–1924. doi: 10.4049/jimmunol.165.4.1918
20. Fischer W., Prassl S., Haas R. Virulence mechanisms and persistence strategies of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2009, vol. 337, pp. 129–171. doi: 10.1007/978-3-642-01846-6_5
21. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S., Sugiyama T., Azuma T., Asaka M., Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science*, 2002, vol. 295, no. 5555, pp. 683–686. doi: 10.1126/science.1067147

22. Ishiguro Y., Ohkawara T., Sakuraba H., Yamagata K., Hiraga H., Yamaguchi S., Fukuda S., Munakata A., Nakane A., Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor has a proinflammatory activity via the p38 pathway in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Clin. Immunol.*, 2006, vol. 120, no. 3, pp. 335–341. doi: 10.1016/j.clim.2006.05.010
23. Iwai H., Kim M., Yoshikawa Y., Ashida H., Ogawa M., Fujita Y., Muller D., Kirikae T., Jackson P.K., Kotani S., Sasakawa C. A bacterial effector targets Mad2L2, an APC inhibitor, to modulate host cell cycling. *Cell*, 2007, vol. 130, no. 4, pp. 611–623. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.043
24. Jung H.C., Kim J.M., Song I.S., Kim C.Y. Helicobacter pylori induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumour necrosis factor-alpha. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, vol. 12, no. 7, pp. 473–480. doi: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00469.x
25. Kabir S. The role of interleukin-17 in the Helicobacter pylori induced infection and immunity. *Helicobacter*, 2011, vol. 16, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00812.x
26. Keates S., Keates A.C., Warny M., Peek R.M. Jr, Murray P.G., Kelly C.P. Differential activation on of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by cag+ and cag– Helicobacter pylori. *J. Immunol.*, 1999, vol. 163, no. 10, pp. 5552–5559.
27. Lu H., Murata-Kamiya N., Saito Y., Hatakeyama M. Role of partitioning-defective 1/microtubule affinity-regulating kinases in the morphogenetic activity of Helicobacter pylori CagA. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 34, pp. 23024–23036. doi: 10.1074/jbc.M109.001008
28. Lu H., Wu J.Y., Kudo T., Ohno T., Graham D.Y., Yamaoka Y. Regulation of interleukin-6 promoter activation in gastric epithelial cells infected with Helicobacter pylori. *Mol. Biol. Cell*, 2005, vol. 16, no. 10, pp. 4954–4966. doi: 10.1091/mbc.E05-05-0426
29. Matsushima K., Shiroo M., Kung H.F., Copeland T.D. Purification and characterization of a cytosolic 65-kilodalton phosphoprotein in human leukocytes whose phosphorylation is augmented by stimulation with interleukin 1. *Biochemistry*, 1988, vol. 27, no. 10, pp. 3765–3770. doi: 10.1021/bi00410a037
30. Mimuro H., Suzuki T., Nagai S., Rieder G., Suzuki M., Nagai T., Fujita Y., Nagamatsu K., Ishijima N., Koyasu S., Haas R., Sasakawa C. Helicobacter pylori dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. *Cell Host Microbe*, 2007, vol. 2, no. 4, pp. 250–263. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.005
31. Mimuro H., Suzuki T., Tanaka J., Asahi M., Haas R., Sasakawa C. Grb2 is a key mediator of helicobacter pylori CagA protein activities. *Mol. Cell*, 2002, vol. 10, no. 4, pp. 745–755. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00681-0
32. Mitchell R.A., Liao H., Chesney J., Fingerle-Rowson G., Baugh J., David J., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 1, pp. 345–350. doi: 10.1073/pnas.012511599
33. Mizuno T., Ando T., Nobata K., Tsuzuki T., Maeda O., Watanabe O., Minami M., Ina K., Kusugami K., Peek R.M., Goto H. Interleukin-17 levels in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa and pathologic sequelae of colonization. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11, no. 40, pp. 6305–6311. doi: 10.3748/wjg.v11.i40.6305
34. Murata-Kamiya N., Kurashima Y., Teishikata Y., Yamahashi Y., Saito Y., Higashi H., Aburatani H., Akiyama T., Peek R.M., Azuma T., Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene*, 2007, vol. 26, no. 32, pp. 4617–4626. doi: 10.1038/sj.onc.1210251
35. Odenbreit S., Kavermann H., Püls J., Haas R. CagA tyrosine phosphorylation and interleukin-8 induction by Helicobacter pylori are independent from alpAB, HopZ and bab group outer membrane proteins. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2002, vol. 292, no. 3–4, pp. 257–266. doi: 10.1078/1438-4221-00205
36. Olivares D., Gisbert J.P., Pajares J.M. Helicobacter pylori infection and gastric mucosal epithelial cell apoptosis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2005, vol. 97, no. 7, pp. 505–520.
37. Oppenheim J.J., Zachariae C.O., Mukaida N., Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene “intercrine” cytokine family. *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, vol. 9, pp. 617–648. doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.003153
38. Parsons J.T. Focal adhesion kinase: the first ten years. *J. Cell. Science*, 2003, vol. 116, no. 8, pp. 1409–1416. doi: 10.1242/jcs.00373
39. Pinchuk I.V., Morris K.T., Nofchissey R.A., Earley R.B., Wu J.Y., Ma T.Y., Beswick E.J. Stromal cells induce Th17 during Helicobacter pylori infection and in the gastric tumor microenvironment. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. e53798. doi: 10.1371/journal.pone.0053798
40. Saadat I., Higashi H., Obuse C., Umeda M., Murata-Kamiya N., Saito Y., Lu H.S., Ohnishi N., Azuma T., Suzuki A., Ohno S., Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*, 2007, vol. 447, no. 7142, pp. 330–333. doi: 10.1038/nature05765
41. Saberi S., Douraghi M., Azadmanesh K., Shokrgozar M.A., Zeraati H., Hosseini M.E., Mohagheghi M.A., Parsaeian M., Mohammadi M. A potential association between Helicobacter pylori CagA EPIYA and multimerization motifs with cytokeratin 18 cleavage rate during early apoptosis. *Helicobacter*, 2012, vol. 17, no. 5, pp. 350–357. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00954.x
42. Sebkova L., Pellicanò A., Monteleone G., Grazioli B., Guarnieri G., Imeneo M., Pallone F., Lizza F. Extracellular signal-regulated protein kinase mediates interleukin 17 (IL-17)-induced IL-8 secretion in Helicobacter pylori-infected human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, no. 9, pp. 5019–5026. doi: 10.1128/IAI.72.9.5019-5026.2004
43. Shi Y., Liu X.F., Zhuang Y., Zhang J.Y., Liu T., Yin Z., Wu C., Mao X.H., Jia K.R., Wang F.J., Guo H., Flavell R.A., Zhao Z., Liu K.Y., Xiao B., Guo Y., Zhang W.J., Zhou W.Y., Guo G., Zou Q.M. Helicobacter pylori-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 9, pp. 5121–5129. doi: 10.4049/jimmunol.0901115
44. Tan S., Tompkins L.S., Amieva M.R. Helicobacter pylori usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 5: e1000407. doi: 10.1371/journal.ppat.1000407
45. Tanahashi T., Kita M., Kodama T., Yamaoka Y., Sawai N., Ohno T., Mitsufuji S., Wei Y.P., Kashima K., Imanishi J. Cytokine expression and production by purified Helicobacter pylori urease in human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 2, pp. 664–671. doi: 10.1128/IAI.68.2.664-671.2000

46. Wessler S., Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol.*, 2008, vol. 16, no. 8, pp. 397–405. doi: 10.1016/j.tim.2008.05.005
47. Wessler S., Höcker M., Fischer W., Wang T.C., Rosewicz S., Haas R., Wiedenmann B., Meyer T.F., Naumann M. *Helicobacter pylori* activates the histidine decarboxylase promoter through a mitogen-activated protein kinase pathway independent of pathogenicity island-encoded virulence factors. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 5, pp. 3629–3636. doi: 10.1074/jbc.275.5.3629
48. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, no. 1, pp. 16–26. doi: 10.1016/S0002-9270(00)02240-1
49. Xia Z., Dickens M., Raingeaud J., Davis R.J., Greenberg M.E. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science*, 1995, vol. 270, no. 5240, pp. 1326–1331. doi: 10.1126/science.270.5240.1326
50. Xiong S., Mu T., Wang G., Jiang X. Mitochondria-mediated apoptosis in mammals. *Protein Cell.*, 2014, vol. 5, no. 10, pp. 737–749. doi: 10.1007/s13238-014-0089-1
51. Yokoyama K., Higashi H., Ishikawa S., Fujii Y., Kondo S., Kato H., Azuma T., Wada A., Hirayama T., Aburatani H., Hatakeyama M. Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 27, pp. 9661–9666. doi: 10.1073/pnas.0502529102

Авторы:

Поздеев О.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия;

Поздеева А.О., ассистент кафедры терапии и семейной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань, Россия;

Валеева Ю.В., к.м.н., доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

Гуляев П.Е., ассистент кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия;

Савинова А.Н., к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РТ, г. Казань, Россия.

Authors:

Pozdeev O.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation;

Pozdeeva A.O., Assistant of the Department of Therapy and Family Medicine, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation;

Valeeva Yu.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Emergency Medical Care and Simulatory Medicine, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation;

Gulyaev P.E., Assistant of the Department of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

Savinova A.N., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation.

Поступила в редакцию 03.04.2018
Отправлена на доработку 18.03.2019
Принята к печати 05.04.2019

Received 03.04.2018
Revision received 18.03.2019
Accepted 05.04.2019