

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *HELICOBACTER PYLORI* С ЭПИТЕЛИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА. I. ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ УСПЕШНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ

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

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. *Helicobacter pylori* — грамтрицательная, извитая, подвижная бактерия, способная колонизировать слизистую оболочку желудка (СОЖ) человека и выживать в этих крайне неблагоприятных условиях у более чем половины населения нашей планеты. Показано, что микроорганизм может обитать на СОЖ в течение всей жизни хозяина, но при этом вызывает клинически выраженные заболевания лишь у незначительной группы инфицированных лиц. К причинам, способствующим развитию заболеваний, как правило, относят: сопутствующие инфекции желудочно-кишечного тракта, неправильную стерилизацию медицинских инструментов (как правило эндоскопов), несоблюдение правил личной гигиены, длительный контакт с инфицированными или носителями, в том числе с членами семьи, и ряд других факторов. Хорошо известно, что персистенция *H. pylori* имеет этиологическое значение в развитии широкого спектра болезней желудочно-кишечного тракта, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному желудка и MALT-лимфомы. Глобальное распространение носительства *H. pylori* позволяет предположить наличие у бактерии «умных» стратегий, способствующих ее адаптации к агрессивной среде желудка и пожизненному персистированию в организме человека. Даже спустя 34 года после открытия микроорганизма остается множество вопросов, не имеющих своего ответа, в том числе о роли факторов патогенности, способствующих выживанию микроорганизма в суровых условиях микробиома СОЖ. Изучение и понимание механизмов, способствующих колонизации и персистированию *H. pylori*, позволит оптимизировать прогноз повышенного риска тяжелых заболеваний у лиц, колонизированных этим микроорганизмом. Сложившийся в ходе эволюции долгосрочный баланс между человеком и *H. pylori* определяет микробное постоянство в микробиоме желудка, но в ряде случаев это совместное существование приводит к риску развития вышеперечисленных тяжелых патологий. В данном обзоре предпринято обсуждение характера взаимоотношений *H. pylori* с эпителием, участие факторов патогенности бактерии (уреазы, ЛПС, комплекса поверхностных белков, токсинов и протеаз, способствующих инвазии) в колонизации и длительном персистировании на СОЖ. Приведенная информация о механизмах, связанных с колонизацией

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. 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. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-273-283

Citation:

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 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 273–283. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-273-283

эпителия желудка *H. pylori* позволяет создать предпосылки для более эффективной терапии заболеваний гастро-дуоденальной зоны. Сведения, представленные в данном обзоре, важны для объяснения стратегий, используемых *H. pylori* для выживания в крайне неблагоприятных условиях микробиома желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, слизистая оболочка желудка, механизмы колонизации, персистенция, патогенез.

MECHANISMS OF INTERACTION OF *HELICOBACTER PYLORI* WITH EPITHELIUM OF GASTRIC MUCOSA. I. PATHOGENIC FACTORS PROMOTING SUCCESSFUL COLONIZATION

Pozdeev O.K.^a, Pozdeeva A.O.^a, Valeeva Yu.V.^b, Gulyaev P.E.^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. *H. pylori* is a Gram-negative, crimp and motile bacterium that colonizes the hostile microniche of the human stomach roughly one half of the human population. Then persists for the host's entire life, but only causes overt gastric disease in a subset of infected hosts. To the reasons contributing to the development of diseases, usually include: concomitant infections of the gastrointestinal tract, improper sterilization of medical instruments, usually endoscopes, non-observance of personal hygiene rules, prolonged contact with infected or carriers, including family members and a number of other factors. Clinically, *H. pylori* plays a causative role in the development of a wide spectrum of diseases including chronic active gastritis, peptic and duodenal ulceration, gastric adenocarcinoma, and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Due to the global distribution of *H. pylori*, we are able to conclude that smart strategies are contributing to adaptation of the bacterium in an aggressive environment of a stomach and lifelong permanent circulation in its host. Thirty-four years after the discovery of this bacterium, there are still many unanswered questions. For example, which strategies help the bacterium to survive in this inhospitable conditions? Understanding the mechanisms governing *H. pylori* persistence will improve identification of the increased risk of different gastric diseases in persons infected with this bacterium. A well-defined and long-term equilibrium between the human host and *H. pylori* allows bacterial persistence in the gastric microniche; although this coexistence leads to a high risk of severe diseases the diseases which are listed above. In this review, we discuss the pathogenesis of this bacterium and the mechanisms it uses to promote persistent colonization of the gastric mucosa, with a focus on recent insights into the role of some virulence factors like urease, LPS, outer membrane proteins, cytotoxins, factors, promoting invasion. Information on the mechanisms related to *H. pylori* persistence can also provide the direction for future research concerning effective therapy and management of gastroduodenal disorders. The topics presented in the current review are important for elucidating the strategies used by *H. pylori* to help the bacterium persist in relation to the many unfavorable features of living in the gastric microniche.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenic factors, gastric mucosa, colonization mechanisms, persistence, pathogenesis.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — спиралевидная подвижная грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, способная колонизировать слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки человека и различных животных. Основным биотопом бактерий является антральная часть желудка, где отсутствуют обкладочные (париетальные) клетки. Показано, что *H. pylori* обнаруживают у большей части (до 50–60%) популяции людей. В зависимости от региона проживания и возраста обследованных лиц уровни инфицированности могут варьировать от 15 до 90%, что делает его одним из самых успешных микробов-комменсалов, выживающих в экстремальных условиях желудка. При этом в большинстве случаев микробная колонизация протекает бессимптомно, но у 10–15% лиц инфицирование сопровождается клиническими проявлениями, обусловленными развитием хронического воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ). В подобных ситуациях наиболее часто наблюдают развитие атрофического гастрита типа В, реже язвенной болезни,

а у 0,5–2% инфицированных *H. pylori* могут развиваться злокачественные заболевания — рак желудка и MALT-лимфомы [5, 64].

Факторы, обуславливающие столь различные реакции организма хозяина на циркуляцию *H. pylori*, остаются до конца не выясненными. Результаты многочисленных исследований связывают их с вариабельностью генотипов бактерий по факторам патогенности, либо наличием вариантов полиморфных локусов генов, кодирующих синтез ключевых медиаторов про- и противовоспалительных реакций организма хозяина [16, 21, 22, 43, 69].

Факторы, способствующие выживанию и перемещению *H. pylori* в просвете желудка

Для того, чтобы выживать в условиях агрессивной среды желудка, колонизировать СОЖ и вызывать хроническое воспаление, *H. pylori* использует комплекс адаптивных механизмов.

При попадании в среду с низким рН бактерия увеличивает синтез уреазы, формамидазы, аргиназы и других ферментов, разлагающих субстраты с образованием NH_4^+ и CO_2 , что способствует образованию «аммиачного облака» вокруг бактериальной клетки с щелочным рН, нейтрализующим кислую среду желудка.

Уреаза представляет собой Ni^{2+} -содержащий гексадимер и является одним из основных маркеров колонизации *H. pylori*, и ее определение наиболее часто применяют при проведении диагностических тестов. Генный кластер уреазы содержит 7 генов: 2 структурных гена *ureA* и *ureB* (кодируют структурные субъединицы уреазы); 4 добавочных гена *ureE*, *ureF*, *ureG* и *ureH* кодируют дополнительные белки, необходимые для сборки и включения ионов Ni^{2+} в субъединицу В. Пятый добавочный ген *ureI* кодирует канал уреазы для H^+ и является транспортной системой для перемещения мочевины в цитоплазму бактерии. Синтез фермента регулируется одновременной экспрессией структурных и добавочных генов, продукты которых изначально существуют как интактные апопротеины. Для появления активной формы фермента необходимы белки UreF, UreG и UreH [62]. Уреаза *H. pylori* является несекретируемым цитоплазматическим белком, регулирующим внутреннюю концентрацию протонов посредством повышения рН в периплазме и увеличения мембранного потенциала [35]. Белок UreI образует протон-активируемый канал для мочевины, активируемый низким рН и регулирует активность уреазы через варьирование уровней внутриклеточного импорта мочевины [95]. Дополнительно алифатическая амидаза и формамидаза образуют аммиак и органические кислоты посредством гидролиза короткоцепочечных аминокислот. Активность этих ферментов регулируется двухкомпонентной системой AgsSR, состоящей из гистидинкиназы AgsS, распознающей снижение рН и OmpR-подобного регулятора ответа [65].

В желудке *H. pylori* сталкивается с непрерывным тонким слоем слизистого геля, покрывающим поверхность СОЖ. Он состоит из гликопротеинов толщиной 190–300 мкм, под которыми располагается слой бикарбонатов, прилежащий к поверхностному эпителию слизистой оболочки. Вместе они образуют слизисто-бикарбонатный барьер, защищающий эпителий от агрессивной среды и химуса в просвете желудка. В составе слизи находится комплекс антимикробных факторов, таких как иммуноглобулин А, лизоцим, лактоферрин и др. [3]. Таким образом, он представляет собой эффективную преграду для диффузии различных веществ, а также проникновения различных инфекционных агентов, впрочем, исключая *H. pylori*. В определенной степени в отношении последнего слизь играет защитную роль, так как *H. pylori*, располагаясь в ее толще, избегает

не только действия желудочного сока и антибактериальных веществ в просвете желудка, но и эффектов гуморального и клеточного иммунных ответов. Для последующей успешной колонизации *H. pylori* должен преодолеть слой слизи и вступить в контакт с эпителием СОЖ. Степень вязкости слизи определяет содержание гликопротеинов и ее рН. В нейтральной среде макромолекулы гликопротеинов формируют жидкую фракцию, а при снижении рН среды менее 4, трансформируются в вязкий полимерный гель [8]. Уреаза *H. pylori* разлагает мочевины, содержащуюся в слизи, с образованием NH_3 , что, в свою очередь, изменяет рН среды, способствуя перемещению бактерий [7]. Движению *H. pylori* в слое слизи также способствует спиральная форма, обуславливающая «винтообразное» движение со скоростью, намного превышающей движение многих палочковидных бактерий [36]. В настоящее время подвижность *H. pylori* рассматривают как важный фактор патогенности.

Факторы адгезии *H. pylori*

Важнейшим этапом колонизации *H. pylori* СОЖ является адгезия бактерий к эпителию. Ее медируют липополисахарид (ЛПС) бактерий и специализированные адгезины ОМР (outer membrane proteins, белки поверхностной мембраны). Геном *H. pylori* содержит 32 гена, кодирующих ОМР. Последние включают подгруппы Нор (Helicobacter outer membrane proteins) и Ног (Нор-related). В подгруппу Нор входят белки адгезии BabA, SabA, AlpA/B, НорZ и OipA [4].

При микроскопии окрашенных биоптатов слизистой СОЖ пациентов, инфицированных *H. pylori*, S.J. Hessey et al. (1990) установили, что на момент фиксации препарата не менее 20% бактерий оказались прикрепленными к эпителию [28]. Дальнейшее изучение влияния колонизации бактерий на ультраструктуру эпителия СОЖ показало, что *H. pylori* располагается на вершине микроворсинок и индуцирует образование «педесталов», либо прочно связывается с мембранами эпителиоцитов через фимбриальные структуры [54]. В качестве первого лиганда, взаимодействующего с клеточными рецепторами, был идентифицирован фибриллярный гемагглютинин, связывающий N-ацетилнейраминиллактозу, позднее обозначенный как НраА (*H. pylori* adhesion). Белок НраА дислоцирован по всей поверхности бактерий, включая оболочку жгутиков [6]. Кроме того, у *H. pylori* обнаружен дополнительный комплекс факторов, проявляющих свойства адгезинов *in vitro*. В частности, показано, что бактерии способны распознавать ганглиотетраозилцерамиды, ганглиотриаозилцерамиды и фосфатидилэтаноламиды через экзофермент-S-подобный адгезин с липид-связывающей специфичностью. Также идентифицирован железос-

вызывающий белок, способный неспецифически связываться с эритроцитами, буккальным эпителием и ламинином [15]. Но следует отметить, что до настоящего времени аргументированные подтверждения проявлений этих эффектов *in vivo* отсутствуют.

Липополисахарид (ЛПС). Синтез ЛПС *H. pylori* кодируют не менее 27 генов, разбросанных по всему геному бактерии. Участие ЛПС в адгезии на клетках эпителия СОЖ обусловлено наличием в боковых О-цепях ЛПС Льюис-подобных лигандов, аналогичных антигенам системы Льюис (Leb) АВО группы крови человека. Показано, что большая часть изолятов *H. pylori* (> 80%), выделенных в Европе, экспрессирует LeX и/или LeY 2 типа, тогда как < 10% штаммов — LeA и LeB 1 типа. При этом штаммы, изолированные в Восточной Азии, экспрессируют антигены 1 и 2 типов [50, 79]. Льюис-подобный антиген X О-цепи ЛПС участвует в адгезии *H. pylori* к эпителию антральной части желудка, взаимодействуя с мембранными β -галактозид-связывающим рецептором галектином-3 [102]. При этом, структура Льюис-подобных антигенов *H. pylori* может претерпевать изменения в динамике инфекции *in vivo*, а также в ходе культивирования *in vitro*. Эти фазовые вариации ЛПС адаптируют бактерии к противодействию факторов резистентности посредством имитации Льюис-фенотипа эпителия СОЖ и подобная антигенная мимикрия не дает возможности распознавать их как «чужеродные» [67]. В то же время длительное персистирование *H. pylori* может индуцировать синтез антител, перекрестно реагирующих с β -субъединицей протонной помпы (H^+ , K^+ -АТФаза), дислоцированной в канальцах париетальных клеток, что, в конечном итоге, может приводить к атрофии слизистой желудка. Штаммы *H. pylori* могут экспрессировать эпитопы LeX, LeY, LeA и LeB, а антитела к ним могут реагировать с аналогичными эпитопами эпителия СОЖ [52]. К факторам, облегчающим персистенцию бактерий, также можно отнести относительно низкую иммуногенность ЛПС *H. pylori*, способствующую хроническому течению инфекции [102].

BabA (blood-group associated binding adhesin). Мишенями для BabA являются остатки фукозы льюис-подобных антигенов типа В (LeB), экспрессируемых клетками желудочного эпителия. В настоящее время идентифицированы 3 аллели гена *bab*: *babA1*, *babA2* и *babB*. Функционально активным является ген *babA2*, кодирующий образование BabA [31]. Связывание BabA Hp с LeB антигенами на поверхности эпителиоцитов активирует контакт-зависимую систему секреции IV типа, обеспечивающую непосредственную доставку эффекторных белков в цитозоль эпителиоцитов через особую «инъекционную иглу», отдаленно напоминающую конъюгационную пилу [32].

SabA (sialic acid-binding adhesin). Роль белка SabA как адгезина *H. pylori* была впервые доказана у страдающих гастритами пациентов, колонизированных штаммами, дефектными по *babA1A2* или *babA2* [44, 49]. Мишенью для SabA является димерный сиало-льеоис X-гликофинголипид (sLeX), экспрессирующийся на поверхности эпителия СОЖ [44]. Также SabA способен связывать и другие сиаловые рецепторы, например, расположенные на поверхности ламинина и эритроцитов [2, 94]. Штаммы *H. pylori* проявляют полиморфизм в связывании сиалосодержащих структур через SabA, что свидетельствует о способности бактерий адаптироваться к уровню экспрессии сиалосодержащих рецепторов на поверхности эпителия СОЖ [2]. Если для ранних этапов колонизации первостепенное значение имеет взаимодействие BabA с Льюис-подобными антигенами на эпителиоцитах, то с увеличением выраженности воспалительного ответа увеличивается экспрессия sLeX на их поверхности. Таким образом, SabA увеличивает уровни колонизации Hp воспаленной СОЖ [99].

AlpA/B (adherence-associated lipoprotein A and B). У Hp идентифицированы 2 гомологичных гена *AlpA* и *AlpB*, кодирующие поверхностные адгезины AlpA и AlpB [56, 75]. Однако до настоящего времени клеточные рецепторы для этих адгезинов остаются неидентифицированными. Для секреции AlpAB во внешней мембране бактерий формируются « β -бочкообразные» поры, внутренняя полость которых сформирована 14 трансмембранными белковыми мономерами. Штаммы *H. pylori*, дефектные по *alpA* и *alpB*, или содержащие только *alpB*, проявляют слабую адгезивную активность в отношении ламинина, свидетельствующую, что ламинин является мишенью для AlpB [56]. Показано, что взаимодействие AlpA/B с эпителиоцитами стимулирует запуск провоспалительного сигнального каскада. Мутантные штаммы *H. pylori* с делецией гена *alpAB* проявляли слабую колонизационную активность и слабо индуцировали секрецию IL-6 и IL-8 [14, 41].

HopZ (helicobacter outer protein Z). Другим поверхностным адгезином *H. pylori* является белок HopZ. Показано, что мутантные по гену *hopZ* штаммы бактерий проявляли слабую адгезию на клетки AGS *in vitro*. До настоящего времени остается неидентифицированным поверхностный рецептор, с которым взаимодействует HopZ. Ген *hopZ* является фазовариабельным, что обусловлено наличием СТ динуклеотидных последовательностей в регионе, кодирующей сигнальную последовательность [63]. Транскрипцию гена *hopZ* также регулируют изменения pH [48] и контакты с эпителиоцитами СОЖ [25].

OipA (outer inflammatory protein A). Первоначально белок OipA, кодируемый геном *hopH*, был идентифицирован как промотор синтеза интерлейкина-8 (IL-8) эпителиоцитами СОЖ, незави-

симый от активности системы IV типа секреции, так как изогенные мутантные штаммы, дефектные по гену *oirA* индуцировали слабый провоспалительный ответ эпителием СОЖ [100, 101]. Показано, что бактерии индуцируют секрецию IL-8 посредством прямого контакта с эпителиоцитами. В эпителии СОЖ регуляцию транскрипции гена цитокина осуществляет белок, подобный стимулированному интерфероном элементу ответа (ISRE), активаторный белок (AP)-1 и ядерный фактор NF-κB [78]. Позднее было установлено, что *OirA* может регулировать синтез других провоспалительных медиаторов, выраженность нейтрофильной инфильтрации СОЖ с развитием интерстициальной метаплазии, а также вызывать повреждение цитоскелета эпителиоцитов [37, 42, 53, 85, 98]. В частности, показано, что *OirA* подавляет секрецию IL-10 и созревание дендритных клеток, что способствует развитию персистирующей инфекции [49]. Влияние *OirA* на развитие стрессового ответа цитоскелета клеток реализуется через фосфорилирование киназ фокальной адгезии (ФАК), что, в свою очередь, активирует киназу стрессового ответа Erk и образование ориентированных актиновых микрофиламент (стрессовых волокон). *Cag A H. pylori* индуцирует фосфорилирование ФАК остатка Y407, тогда как *OirA* — фосфорилирование остатков Y397, Y576, Y577, Y861 и Y925, что указывает на большее влияние *OirA* на формирование стрессовых волокон [89].

Факторы *H. pylori*, повреждающие эпителий СОЖ

Помимо мощного аппарата адгезии, *H. pylori* обладает комплексом эффекторных белков, непосредственно повреждающих эпителиоциты. Их кодируют более 30 генов, дислоцированных в «острове патогенности» *Cag*. Кроме того, в нем расположены гены, кодирующие синтез компонентов систем секреции III и IV типа, обеспечивающих перенос эффекторных молекул в клетки-мишени. Интерес представляет тот факт, что способность к непосредственному взаимодействию с эпителием СОЖ проявляют не более 20% бактерий, что во многом определяет вариабельность клинических проявлений, ассоциированных с циркуляцией *H. pylori* [30].

Cag A (citotoxin associated gene A). Криптический иммунодоминантный белок *Cag A* является, очевидно, самым известным фактором вирулентности *H. pylori* и своеобразным маркером «острова патогенности» *Cag*. [55]. Ген *cagA* является уникальным, а его продукт не имеет гомологов среди других бактерий. Он присутствует не у всех штаммов *H. pylori*, и его наличие расценивают как фактор риска последующего развития язвы и болезней злокачественного роста [86]. Молекулы *CagA* транспортируются в клетку-мишень с помощью аппарата IV типа секреции, где

они становятся субстратом для внутриклеточных тирозинкиназ, через которые бактерия может вмешиваться в процессы фосфорилирования. Попав в цитоплазму клетки, молекулы *CagA* фосфорилируется тирозиновыми протеинкиназами Src и Abl по Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) мотиву в карбокси-терминальном домене [68, 82]. Фосфорилирование *CagA* приводит к нарушению межклеточных контактов, полярности и повреждению цитоскелета эпителиоцитов, а также стимулирует активность париетальных клеток [96]. В норме однослойный призматический железистый эпителий СОЖ отличает апико-базальная полярность, которую обеспечивают различные виды плотных межклеточных контактов, контролируемых цитоскелетом эпителиоцитов. Плотные межклеточные контакты формируют клеточный барьер, препятствующий свободному прохождению различных молекул, где мембраны соседних клеток максимально сближены и «сшиты» специализированными белками (клаудины, окклюдины и др.) [97, 103]. Молекула *CagA* содержит несколько остатков тирозина, пригодных для фосфорилирования, причем мутации этих сайтов способны предотвратить фосфорилирование белка *CagA* и нарушать развитие фенотипа «колибри» (удлинение и уплощение клеток эпителия, делающее их похожими на длинный узкий клюв этих птиц) [96].

Исследования последних лет выяснили функциональные свойства белка *CagL*, также кодируемого в острове патогенности *cag* [10, 38, 77, 88]. Ранее *CagL* рассматривали как компонент системы секреции IV типа, обеспечивающей транспортировку *CagA*. Позднее было установлено, что в действительности *CagL* является компонентом пилей, обеспечивающим контакт между эпителием СОЖ и бактерией [38]. В частности, *CagL* усиливает связывание инъекционного аппарата IV типа секреции с α5β1-интегриновым рецептором эпителиоцита [18, 34]. С ним также могут взаимодействовать и другие белки *Cag* (*CagY*, *CagI*) [34]. В конечном итоге, все эти взаимодействия медируют транспорт *CagA* в клетки.

Помимо белка *CagA*, по системе IV типа секреции в эпителий СОЖ могут транспортироваться компоненты клеточной стенки, в частности, пептидогликан и муропептиды. Попав в цитозоль, пептидогликан *H. pylori* распознается лигандом NOD1 (nucleotide-oligomerization domain). NOD1 относится к группе паттерн-распознающих рецепторов, располагающихся в цитоплазме и распознающих молекулы пептидогликана грамотрицательных и грамположительных бактерий в виде высококонсервативных фрагментов экзогенных молекул, ассоциированных с патогенными микроорганизмами PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Связывание собственных лигандов с паттерн-распознающими рецепторами запускает внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к активации факторов транс-

крипции, в том числе NF-κB, являющегося фактором, инициирующим синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, активирующим фагоциты и т. д. [93].

VacA (vacuolating cytotoxin A). Вакуолизирующий цитотоксин VacA — уникальный экзотоксин, аминокислотные последовательности которого не встречаются у других бактериальных или эукариотических белков. По уровню синтеза VacA является основным белком, секретируемым *H. pylori*. Изначально VacA экспрессируется как протоксин с молекулярной массой 140 kD состоящий из N-терминального сигнального пептида, центрального региона, образующего собственно токсин, и C-терминального домена-аутопортера [66, 74, 76]. В ходе секреции по IV типу центральный регион (м.м. 88 kDa) конвертируется в субъединицы А (VacAp33) и В (VacAp55). [33]. Мишенью для субъединицы В VacA являются рецептор-подобные протеины тирозинфосфатазы RPTPα и RPTPβ, а также гликозилированные трансмембранные белки на поверхности эпителиоцитов. Эти контакты запускают механизм рецептор-опосредованного эндоцитоза, обуславливающего попадание VacA в эпителиоцит [70]. Перед проникновением в клетку-мишень, под действием низкого или высокого pH протоксин переходит с активную форму [47]. После интернализации молекула VacA локализуется в мембранных микровезикулах [23], а затем с помощью протонной помпы вакуолярного типа (АТФаза V типа) закачиваются в поздние эндосомы и лизосомы. В них в неизменной форме токсин может сохраняться в течение нескольких дней [72, 81]. Активность VacA реализуется через образование анионных каналов в мембранах, обусловленное активацией АТФазы V-типа [61, 84], что понижает pH внутри вакуолей эпителиоцитов и, тем самым, обеспечивает поступление в них анионов (аммиака и др.) из внутриклеточного пространства [87, 92, 46]. Под действием разницы осмотического давления в вакуоли поступает вода, что приводит к их набуханию. Сливаясь друг с другом, вакуоли приводят к разрыву клеточной мембраны и гибели клетки [11]. При этом активность цитотоксина возрастает по мере снижения pH желудочного сока [73]. По аналогии с классическими двухкомпонентными экзотоксинами, предполагают, что субъединица В взаимодействует с мембраной, а субъединица А образует каналы [46, 70].

Кроме вакуолизации VacA оказывает и другие эффекты. На уровне клеток желудочного эпителия он нарушает функциональную активность эндосом и лизосом, индуцирует увеличение внеклеточной секреции кислых гидролаз, ингибирует клеточную пролиферацию, повреждает митохондрии, а также дезорганизует цитоскелет эпителиоцитов [19, 73]. Механизмы повреждения цитоскелета остаются до конца не выясненными, но показано, что экспозиция

эпителия желудка крыс с VacA нарушает образование «стрессовых волокон» и приводит к разрушению микротрубочек [58]. Подобный эффект VacA имеет значение не только для реализации вакуолизации, но объясняет ингибирующий эффект токсина на пролиферативный ответ клеток [59, 71]. Действуя на митохондриальную мембрану, VacA вызывает освобождение цитохрома С и индуцирует апоптоз эпителиоцитов [85]. Повреждение эпителиоцитов VacA запускает воспалительный процесс в СОЖ через синтез клетками провоспалительных цитокинов: IL-1β, IL-6, IL-8, фактора некроза опухолей альфа (TNFα) и др. В свою очередь, цитокины способствуют повреждению эпителиоцитов желудка [104].

Уреаза. В слое слизи между просветом желудка и эпителием СОЖ существует градиент pH, обусловленный секрецией бикарбонатов в эпителиоцитах, что обеспечивает оптимальный pH на поверхности клеток. На поверхности эпителия под слоем слизи pH равен 6,5–7,0, в просвете желудка — 1,5–3,0. Слизь замедляет скорость обратной диффузии H⁺, в это время бикарбонаты нейтрализуют ионы водорода. Секреция бикарбонатов и слизи зависит от микроциркуляции и регулируется простагландинами, последние же постоянно синтезируются поверхностным эпителием. При усилении секреции HCl усиливается и секреция слизи. Этот градиент препятствует повреждению клеток ионами H⁺, поскольку слой слизи замедляет скорость их обратной диффузии, за это время HCO₃⁻ успевает нейтрализовать H⁺, формируя «слизисто-бикарбонатный барьер» [12]. Второй защитный барьер составляют гликопротеиновые компоненты слизи, образующие непрерывный слой и защищающие эпителий желудка от действия пептических факторов. Но этот защитный слой содержит также мочевины, поступающую посредством транссудации из плазмы крови и концентрирующуюся вблизи межклеточных промежутков [39]. Ряд авторов указывают на способность аммиака, высвобождающегося при гидролизе мочевины уреазой *H. pylori*, разрушать фосфолипидный монослой в слизи, тем самым истощать гидрофобный барьер СОЖ, что позволяет *H. pylori* преодолевать эти барьеры [45, 51]. Аммиак также резко повышает pH внутри слизистой, что приводит к увеличению содержания неионизированного вещества [90]. Показано, что неионизированный аммиак может проникать через фосфолипидные мембраны эпителиоцитов, при этом пропорционально повышению pH увеличивается его проникающая способность. В цитозоле неионизированный аммиак превращается в NH₄⁺ и OH⁻, что повышает внутриклеточный и митохондриальный pH, нарушая тем самым митохондриальное и клеточное дыхание и, как следствие, энергетический метаболизм, а в конечном счете — жизнеспособность клеток [90].

Эндопротеаза HtrA (high temperature requirement A). Эндопротеазы HtrA локализуются в периплазме бактерий и участвуют в обеспечении устойчивости бактериальной клетки к высоким температурам. Проявляют свойства сериновых протеаз и участвуют в удалении белков, поврежденных либо денатурированных в результате воздействия высокой температуры или оксидативного стресса. Эндопротеазы HtrA и гомологичные им ферменты экспрессируются в виде протеаз и шаперонов у про- и эукариот [91]. Одним из субстратов протеазы HtrA *H. pylori* является E-кадгерин [29, 40, 60]. E-кадгерин представляет собой одноцепочечную трансмембранную молекулу и является основным белком межклеточных контактов эпителиальных клеток, обеспечивающим поддержание барьерных свойств. Внеклеточная часть молекулы имеет пять гомологичных ЕС-доменов, участвующих в Ca²⁺-зависимом контакте с двумя молекулами E-кадгерина на соседних клетках. Цитоплазматический домен связан с актиновым цитоскелетом через молекулы α - и β -катенина, что обеспечивает стабильность межклеточных контактов [27]. Эндопротеаза HtrA *H. pylori* разрушает внеклеточные домены E-кадгерина и, соответственно, межклеточные контакты, что позволяет бактериями проникать в межклеточное пространство.

GGT (gamma-glutamyl transpeptidase). Сообщение о том, что гамма-глутамил трансептидаза является фактором патогенности *H. pylori* явилось полной неожиданностью, так как у других бактерий таковыми гамма-глутамилпептидазы (GGT) никогда не рассматривались [9]. В бактериальной клетке фермент располагается в пузырьках внешней мембраны и участвует во взаимодействии *H. pylori* с эпителиоцитами [57]. GGT активирует NF- κ B, стимулирует синтез IL-8, а также образование H₂O₂ эпителиоцитами. Кроме того GGT *H. pylori* повышает уровень 8-гидрокси-2-деоксигуанина, что указывает на оксидативное повреждение ДНК. Клиническую значимость GGT подтверждает высокая активность фермента у штаммов, выделенных от пациентов с язвами желудка, по сравнению с изолятами, выделенными от пациентов с диспепсиями [26]. Также GGT опосредует деградацию глутатиона с образованием веществ с прооксидантной активностью, что способствует повреждению эпителия СОЖ [20].

NAP (neutrophil-activating protein). Фактор, активирующий нейтрофилы (NAP) был впервые выделен из водных экстрактов *H. pylori* [17, 24]. Являясь цитоплазматическим белком, NAP высвобождается при разрушении бактериальной клетки. Анализ последовательности аминокислот показал, что NAP гомологичен бактериоферритинам. Бактериоферритины представляют собой олигомерные белки, формирующие полость внутри белковой глобулы. В этой полости происходит накопление Fe³⁺ в виде нетоксичных для клетки ферригидридов, формирующих минеральное ядро. Они играют исключительно важную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза Fe³⁺, а также образуют прочные комплексы с ДНК. Другой важнейшей функцией бактериоферритинов является инактивация свободнорадикального окисления с использованием железа в качестве катализатора [80]. Установлено, что активность NAP *H. pylori* отличается от прочих бактериоферритинов. Он способен проходить через эпителий СОЖ и эндотелий капилляров, где стимулирует нейтрофилы и моноциты к образованию IL-12 и IL-23 [1, 13]. Эти цитокины индуцируют синтез IFN γ T-клетками и играют важную роль в развитии Th1-ответа [104]. NAP взаимодействуют с Toll-подобным рецептором TLR-2, распознающим компоненты клеточной стенки бактерий, но в отличие от прочих TLR-2 гонистов, NAP индуцирует образование IL-12 [1]. Синтез NPA и экспрессия эпителиоцитами IL-8 с последующим запуском всего провоспалительного каскада обуславливает развитие нейтрофильной инфильтрации, обнаруживаемой у 100% инфицированных лиц. Мигрирующие в СОЖ нейтрофилы повреждают эпителиальные клетки за счет выделения кислородных супероксидантов и выделения комплекса ферментов, а также продуцируют провоспалительные цитокины. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеют место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивных и язвенных дефектов, а в других постепенно формируются атрофии, метаплазии и неоплазии СОЖ.

Следствием прямого или непрямого (за счет действия растворимых продуктов) взаимодействия *H. pylori* с эпителием СОЖ является активация эпителиоцитов и усиленное образование ими сигнальных молекул, посредством которых запускается целый каскад защитных механизмов.

Список литературы/References

1. Amedei A., Cappon A., Codolo G., Cabrelle A., Polenghi A., Benagiano M., Tasca E., Azzurri A., D'Elia M.M., Del Prete G., de Bernard M. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 4, pp. 1092–1101. doi: 10.1172/JCI27177
2. Aspholm M., Olfat F.O., Norden J., Sonden B., Lundberg C., Sjöström R., Altraja S., Odenbreit S., Haas R., Wadström T., Engstrand L., Semino-Mora C., Liu H., Dubois A., Teneberg S., Arnqvist A., Boren T. SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog.*, 2006, vol. 2, no. 10, pp. 110. doi: 10.1371/journal.ppat.0020110
3. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state *in vivo*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001, vol. 280, no. 5, pp. 922–929. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922

4. Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun. Signal.*, 2011, vol. 9, pp. 28. doi: 10.1186/1478-811X-9-28
5. Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 113, no. 3, pp. 321–333. doi: 10.1172/JCI20925
6. Carlsohn E., Nystrom J., Bolin I., Nilsson C.L., Svennerholm A.M. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no 2, pp. 920–926. doi: 10.1128/IAI.74.2.920-926.2006
7. Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Keates S., Ghiran I. Kelly C.P., Ewoldt R.H., McKinley G.H., So P., Erramilli S., Bansil R. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 34, pp. 14321–14326. doi: 10.1073/pnas.0903438106
8. Celli J.P., Turner B.S., Afdhal, N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., Erramilli S. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules*, 2007, vol. 8, no. 5, pp. 1580–1586. doi: 10.1021/bm0609691
9. Chevalier C., Thiberge J.M., Ferrero R.L., Labigne A. Essential role of *Helicobacter pylori* gamma-glutamyltranspeptidase for the colonization of the gastric mucosa of mice. *Mol. Microbiol.*, 1999, vol. 31, no. 5, pp. 1359–1372. doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01271.x
10. Cover T.L. Role of *Helicobacter pylori* CagL in modulating gastrin expression. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 7, pp. 965–966. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302142
11. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, vol. 3, no. 4, pp. 320–332. doi: 10.1038/nrmicro1095
12. Crampton J.R. Gastroduodenal mucus and bicarbonate – the defensive zone. *Quart. J. Med.*, 1988, vol. 67, no. 252, pp. 269–272.
13. De Bernard M., D’Elios M.M. The immune modulating activity of the *Helicobacter pylori* HP-NAP: Friend or foe? *Toxicon*, 2010, vol. 56, no. 7, pp. 1186–1192. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.020
14. De Jonge R., Durrani Z., Rijpkema S.G., Kuipers E.J., Van Vliet A.H.M., Kusters J.G. Role of the *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J. Med. Microbiol.*, 2004, vol. 53, no 5, pp. 375–379. doi: 10.1099/jmm.0.45551-0
15. Doig P., Austin J.W., Trust T.J. The *Helicobacter pylori* 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J. Bacteriol.*, 1993, vol. 175, no. 2, pp. 557–560.
16. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E.L., Bream J.H., Young H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F., Rabkin C.S. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000, vol. 404, no. 6776, pp. 398–402. doi: 10.1038/35006081
17. Evans D.J., Evans D.G., Takemura T., Nakano H. Lampert H.C., Graham D.Y., Granger D.N., Kvietys P.R. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 6, pp. 2213–2220.
18. Fanchi L., Park J.H., Shaw, M.H., Marina-Garcia N., Chen G., Kim Y.G., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cell. Microbiol.*, 2008, vol. 10, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01059.x
19. Figura N., Vindigni C., Presenti L., Carducci A. New acquisitions in *Helicobacter pylori* characteristics. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, vol. 30, suppl. 3, pp. S254–S258.
20. Flahou B., Haesebrouck F., Chiers K., Van Deun K., De Smet L., Devreese B., Vandenberghe I., Favoreel H., Smet A., Pasmans F., D’Herde K., Ducatelle R. Gastric epithelial cell death caused by *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase is mainly glutathione degradation-dependent. *Cell. Microbiol.*, 2011, vol. 13, no. 12, pp. 1933–1955. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01682.x
21. Garcia-Gonzalez M.A., Lanasa A., Santolaria S., Crusius J.B.A., Serrano M.T., Pena A.S. The polymorphic IL-1/3 and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, vol. 125, no. 3, pp. 368–375. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01593.x
22. Garcia-Gonzalez M.A., Lanasa A., Savelkoul P.H.M., Santolaria S., Benito R., Crusius J.B.A., Pena. A.S. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, vol. 134, no. 3, pp. 525–531. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02325.x
23. Garner J.A., Cover T.L. Binding and internalization of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin by epithelial cells. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, no. 10, pp. 4197–4203.
24. Garrington T.P., Johnson G.L. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1999, vol. 11, no. 2, pp. 211–218. doi: 10.1016/S0955-0674(99)80028-3
25. Giannakis M., Bäckhed H.K., Chen S.L., Faith J.J., Wu M., Guruge J.L., Engstrand L., Gordon J.I. Response of gastric epithelial progenitors to *Helicobacter pylori* Isolates obtained from Swedish patients with chronic atrophic gastritis. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 44, pp. 30383–30394. doi: 10.1074/jbc.M109.052738
26. Gong M., Ling S.S., Lui S.Y., Yeoh K.G., Ho B. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase is a pathogenic factor in the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, 2010, vol. 139, no. 2, pp. 564–573. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050
27. Gumbiner B.M. Regulation of cadherin adhesive activity. *J. Cell. Biol.*, 2000, vol. 148, no. 3, pp. 399–404. doi: 10.1083/jcb.148.3.399
28. Hessey S.J., Spencer J., Wyatt J.I., Sobala G., Rathbone B.J., Axon Atr., Dixon M.F. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut*, 1990, vol. 31, no. 2, pp. 134–138. doi: 10.1136/gut.31.2.134
29. Hoy B., Löwer M., Weydig C., Carra G., Tegtmeyer N., Geppert T., Schröder P., Sewald N., Backert S., Schneider G., Wessler S. *Helicobacter pylori* HtrA is a new secreted virulence factor that cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. *EMBO Rep.*, 2010, vol. 11, no. 10, pp. 798–804. doi: 10.1038/embor.2010.114
30. Ikenoue T., Maeda S., Ogura K., Akanuma M., Mitsuno Y., Imai Y., Yoshida H., Shiratori Y., Omata M. Determination of *Helicobacter pylori* virulence by simple gene analysis of the cag pathogenicity island. *Clin. Diagn. Lab. Imm.*, 2001, vol. 8, no. 1, pp. 181–186. doi: 10.1128/CDLI.8.1.181-186.2001
31. Ilver D., Arnqvist A., Ögren J., Frick I.M., Kersulyte D., Incecik E.T., Berg D.E., Covacci A., Engstrand L., Boren T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, 1998, vol. 279, no. 5349, pp. 373–377. doi: 10.1126/science.279.5349.373
32. Ishijima N., Suzuki M., Ashida H., Ichikawa Y., Kanegae Y., Saito I., Borén T., Haas R., Sasakawa C., Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 28, pp. 25256–25264. doi: 10.1074/jbc.M111.233601

33. Iwamoto H., Czajkowsky D.M., Cover T.L., Szabo G., Shao Z. VacA from *Helicobacter pylori*: a hexameric chloride channel. *FEBS Lett.*, 1999, vol. 450, no. 1–2, pp. 101–104. doi: 10.1016/S0014-5793(99)00474-3
34. Jiménez-Soto L.F., Kutter S., Sewald X., Ertl C., Weiss E., Kapp U., Rohde M., Pirch T., Jung K., Retta S.F., Terradot L., Fischer W., Haas R. *Helicobacter pylori* type IV secretion apparatus exploits beta 1 integrin in a novel RGD-independent manner. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 12, pp. e1000684. doi: 10.1371/journal.ppat.1000684
35. Joo J.S., Park K.C., Song J.Y., Kim D.H., Lee K.J., Kwon Y.C., Kim J.M., Kim K.M., Youn H.S., Kang H.L., Baik S.C., Lee W.K., Cho M.J., Rhee K.H. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 4, pp. 295–302. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00767.x
36. Karim Q.N., Logan R.P., Puels J., Karnholz A., Worku M.L. Measurement of motility of *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, and *Escherichia coli* by real time computer tracking using the Hobson BacTracker. *J. Clin. Pathol.*, 1998, vol. 51, no. 8, pp. 623–628. doi: 10.1136/jcp.51.8.623
37. Kudo T., Lu H., Wu J.Y., Ohno T., Wu M.J., Genta R.M., Graham D.Y., Yamaoka Y. Pattern of transcription factor activation in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Gastroenterology*, 2007, vol. 132, no. 3, pp. 1024–1038. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.009
38. Kwok T., Zabler D., Urman S., Rohde M., Hartig R., Wessler S., Misselwitz R., Berger J., Sewald N., König W., Backert S. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature*, 2007, vol. 449, no. 7164, pp. 862–866. doi: 10.1038/nature06187
39. Lichtenberger L.M. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, vol. 57, pp. 565–583. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003025
40. Löwer M., Weydig C., Metzler D., Reuter A., Starzinski-Powitz A., Wessler S., Schneider G. Prediction of extracellular proteases of the human pathogen *Helicobacter pylori* reveals proteolytic activity of the Hp1018/19 protein HtrA. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 10, pp. e3510. doi: 10.1371/journal.pone.0003510
41. Lu H., Wu J.Y., Beswick E.J., Ohno T., Odenbreit S., Haas R., Reyes V.E., Kita M., Graham D.Y., Yamaoka Y. Functional and intracellular signaling differences associated with the *Helicobacter pylori* AlpAB adhesin from Western and East Asian strains. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 9, pp. 6242–6254. doi: 10.1074/jbc.M611178200
42. 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
43. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P., Nabais S., Doorn L.J.V., Caldas C., Seruca R., Carneiro F., Sobrinho-Simões M. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, no. 2, pp. 364–371.
44. Mahdavi J., Soudán B., Hurlig M., Olfat F.O., Forsberg L., Roche N., Angstrom J., Larsson T., Teneberg S., Karlsson K.A., Altraja S., Wadström T., Kersulyte D., Berg D.E., Dubois A., Petersson C., Magnusson K.E., Norberg T., Lindh F., Lundskog B.B., Arnqvist A., Hammarström L., Borén T. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*, 2002, vol. 297, no. 5581, pp. 573–578. doi: 10.1126/science.1069076
45. Marshall B.J., Langton S.R. Urea hydrolysis in patients with *Campylobacter pyloridis* infection. *Lancet*, 1986, vol. 1, no. 8487, pp. 965–966. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91060-3
46. McClain M.S., Iwamoto H., Cao P., Vinion-Dubiel A.D., Li Y., Szabo G., Shao Z., Cover T.L. Essential role of a GXXXG motif for membrane channel formation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 14, pp. 12101–12108. doi: 10.1074/jbc.M212595200
47. McClain M.S., Schraw W., Ricci V., Boquet P., Cover T.L. Acid activation of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) results in toxin internalization by eukaryotic cells. *Mol. Microbiol.*, 2000, vol. 37, no. 2, pp. 433–442. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.02013.x
48. Merrell D.S., Goodrich M.L., Otto G., Tompkins L.S., Falkow S. pH-regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 6, pp. 3529–3539. doi: 10.1128/IAI.71.6.3529-3539.2003
49. Monteiro M.A., St Michael F., Rasko D.A., Taylor D.E., Conlan J.W., Chan K.H., Logan S.M., Appelmeik B.J., Perry M.B. *Helicobacter pylori* from asymptomatic hosts expressing heptoglycan but lacking Lewis O-chains: Lewis blood-group O-chains may play a role in *Helicobacter pylori* induced pathology. *Biochem. Cell. Biol.*, 2001, vol. 79, no. 4, pp. 449–459. doi: 10.1139/bcb-79-4-449
50. Monteiro M.A., Zheng P., Ho B., Yokota S., Amano K., Pan Z., Berg D.E., Chan K.H., MacLean L.L., Perry M.B. Expression of histo-blood group antigens by lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains from asian hosts: the propensity to express type 1 blood-group antigens. *Glycobiology*, 2000, vol. 10, no. 7, pp. 701–713. doi: 10.1093/glycob/10.7.701
51. Moran A.P. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori* – In response. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 32, no. 4, pp. 399–400.
52. Moran A.P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr. Res.*, 2008, vol. 343, no. 12, pp. 1952–1965. doi: 10.1016/j.carres.2007.12.012
53. Noach L.A., Rolf T.M., Tytgat G.N. Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. *J. Clin. Pathol.*, 1994, vol. 47, no. 8, pp. 699–704. doi: 10.1136/jcp.47.8.699
54. Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2005, vol. 295, no. 5, pp. 317–324. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.06.003
55. Odenbreit S., Püls J., Sedlmaier B., Gerland E., Fischer W., Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*, 2000, vol. 287, no. 5457, pp. 1497–1500. doi: 10.1126/science.287.5457.1497
56. Odenbreit S., Till M., Hofreuter D., Faller G., Haas R. Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Mol. Microbiol.*, 1999, vol. 31, no. 5, pp. 1537–1548. doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01300.x
57. Olofsson A., Vallström A., Petzold K., Tegtmeyer N., Schleucher J., Carlsson S., Haas R., Backert S., Wai S.N., Gröbner G., Arnqvist A. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles. *Mol. Microbiol.*, 2010, vol. 77, no. 6, pp. 1539–1555. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07307.x
58. Pai R., Cover T.L., Tarnawski A.S. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) disorganizes the cytoskeletal architecture of gastric epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, vol. 262, no. 1, pp. 245–250. doi: 10.1006/bbrc.1999.1194
59. Pai R., Sasaki E., Tarnawski A.S. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) alters cytoskeleton-associated proteins and interferes with re-epithelialization of wounded gastric epithelial monolayers. *Cell. Biol. Int.*, 2000, vol. 24, no. 5, pp. 291–301. doi: 10.1006/cbir.2000.0510

60. Pallen M.J., Wren B.W. The HtrA family of serine proteases. *Mol. Microbiol.*, 1997, vol. 26, no. 2, pp. 209–221.
61. Papini E., Satin B., Norais N., de Bernard M., Telford J.L., Rappuoli R., Montecucco C. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by Helicobacter pylori vacuolating toxin. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 102, no. 4, pp. 813–820. doi: 10.1172/JCI2764
62. Park J., Song J.Y., Kwon Y.C., Chung M.J., Jun J.S., Park J.W., Park S.G., Hwang H.R., Choi S.H., Baik S.C., Kang H.L., Youn H.S., Lee W.K., Cho M.J., Rhee K.H. Effect of the urease accessory genes on activation of the Helicobacter pylori urease apoprotein. *Mol. Cells*, 2005, vol. 20, no. 3, pp. 371–377.
63. Peck B., Ortkamp M., Diehl K.D., Hundt E., Knapp B. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of Helicobacter pylori. *Nucl. Acids Res.*, 1999, vol. 27, no. 16, pp. 3325–3333. doi: 10.1093/nar/27.16.3325
64. Peek R.M. Jr, Crabtree J.E. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *Pathol.*, 2006, vol. 208, no. 2, pp. 233–248. doi: 10.1002/path.1868
65. Pflock M., Kennard S., Finsterer N., Beier D. Acid-responsive gene regulation in the human pathogen Helicobacter pylori. *J. Biotechnol.*, 2006, vol. 126, no. 1, pp. 52–60. doi: 10.1016/j.jbiotec.2006.03.045
66. Phadais S.H., Ilver D., Janson L., Normark S., Westblom T.U. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of Helicobacter pylori. *Infect. Immun.*, 1994, vol. 62, no. 5, pp. 1557–1565.
67. Pohl M.A., Romero-Gallo J., Guruge J.L., Tse D.B., Gordon J.I., Blaser M.J. Host-dependent Lewis (Le) antigen expression in Helicobacter pylori cells recovered from Leb-transgenic mice. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, no. 13, pp. 3061–3072. doi: 10.1084/jem.20090683
68. Poppe M., Feller S.M., Römer G., Wessler S. Phosphorylation of Helicobacter pylori CagA by c-Abl leads to cell motility. *Oncogene*, 2007, vol. 26, no. 24, pp. 3462–3472. doi: 10.1038/sj.onc.1210139
69. Rad R., Dossumbekova A., Neu B., Lang R., Bauer S., Saur D., Gerhard M., Prinz C. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonization during Helicobacter pylori infection. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 8, pp. 1082–1089. doi: 10.1136/gut.2003.029736
70. Reytrat J.M., Lanzavecchia S., Lupetti P., de Bernard M., Pagliaccia C., Pelicic V., Charrel M., Ulivieri C., Norais N., Ji X., Cabiaux V., Papini E., Rappuoli R., Telford J.L. 3D imaging of the 58 kDa cell binding subunit of the Helicobacter pylori cytotoxin. *J. Mol. Biol.*, 1999, vol. 290, no. 2, pp. 459–470. doi: 10.1006/jmbi.1999.2877
71. Ricci V., Ciacci C., Zarrilli R., Sommi P., Tummuru M.K., Del Vecchio Blanco C., Bruni C.B., Cover T.L., Blaser M.J., Romano M. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cell migration and proliferation *in vitro*: role of VacA and CagA. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, no. 7, pp. 2829–2833.
72. Ricci V., Sommi P., Fiocca R., Romano M., Solcia E., Ventura U. Helicobacter pylori vacuolating toxin accumulates within the endosomal-vacuolar compartment of cultured gastric cells and potentiates the vacuolating activity of ammonia. *J. Pathol.*, 1997, vol. 183, no. 4, pp. 453–459.
73. Ricci V., Sommi P., Romano M. The vacuolating toxin of Helicobacter pylori: a few answers, many questions. *Digest. Liver Dis.*, 2000, vol. 32, suppl. 3, pp. S178–S181.
74. Schmitt W., Haas R. Genetic analysis of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin: structural similarities with the IgA protease type of exported protein. *Mol. Microbiol.*, 1994, vol. 12, no. 2, pp. 307–319. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb01019.x
75. Senkovich O.A., Yin J., Ekshyyan V., Conant C., Traylor J., Adegboyega P., McGee D.J., Rhoads R.E., Slepnev S., Testerman T.L. Helicobacter pylori AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect. Immun.*, 2011, vol. 79, no. 8, pp. 3106–3116. doi: 10.1128/IAI.01275-10
76. Sewald X., Fischer W., Haas R. Sticky socks: Helicobacter pylori VacA takes shape. *Trends Microbiol.*, 2008, vol. 16, no. 3, pp. 89–92. doi: 10.1016/j.tim.2008.01.001
77. Shaffer C.L., Gaddy J.A., Loh J.T., Johnson E.M., Hill S., Hennig E.E., Mc Clain M.S., Mc Donald W.H., Cover T.L. Helicobacter pylori exploits a unique repertoire of type IV secretion system components for pilus assembly at the bacteria-host cell interface. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 9, pp. e1002237. doi: 10.1371/journal.ppat.1002237
78. Sharma S.A., Tummuru M.K., Blaser M.J., Kerr L.D. Activation of IL-8 gene expression by Helicobacter pylori is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, no. 5, pp. 2401–2407.
79. Simoons-Smit I.M., Appelmelk B.J., Verboom T., Negrini R., Penner J.L., Aspinnall G.O., Moran A.P., Fei S.F., Shi B.S., Rudnica W., Savio A., de Graaff J. Typing of Helicobacter pylori with monoclonal antibodies against Lewis antigens in lipopolysaccharide. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, vol. 34, no. 9, pp. 2196–2200.
80. Smith J.L. The physiological role of ferritin-like compounds in bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2004, vol. 30, no. 3, pp. 173–185. doi: 10.1080/10408410490435151
81. Sommi P., Ricci V., Fiocca R., Necchi V., Romano M., Telford J.L., Solcia E., Ventura U. Persistence of Helicobacter pylori VacA toxin and vacuolating potential in cultured gastric epithelial cells. *Am. J. Physiol.*, 1998, vol. 275, no. 4, pp. 681–688.
82. Stein M., Bagnoli F., Halenbeck R., Rappuoli R., Fantl W.J., Covacci A. c-Src/Lyn kinases activate Helicobacter pylori CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 43, no. 4, pp. 971–980. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02781.x
83. Suerbaum S., Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347, no. 15, pp. 1175–1186. doi: 10.1056/NEJMra020542
84. Szabo I., Brutache S., Tombola F., Moschioni M., Satin B., Telford J.L., Rappuoli R., Montecucco C., Papini E., Zoratti M. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of Helicobacter pylori is required for its biological activity. *EMBO J.*, 1999, vol. 18, no. 20, pp. 5517–5527. doi: 10.1093/emboj/18.20.5517
85. Tabassam F.H., Graham D.Y., Yamaoka Y. OipA plays a role in Helicobacter pylori-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal re-organization. *Cell. Microbiol.*, 2008, vol. 10, no. 4, pp. 1008–1020. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01104.x
86. Tammer I., Brandt S., Hartig R., König W., Backert S. Activation of Abl by Helicobacter pylori: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology*, 2007, vol. 132, no. 4, pp. 1309–1319. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.050
87. Tee W., Lambert J.R., Dwyer B. Cytotoxin production by Helicobacter pylori from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, vol. 33, no. 5, pp. 1203–1205.
88. Tegtmeier N., Hartig R., Delahay R.M., Rohde M., Brandt S., Conradi J., Takahashi S., Smolka A.J., Sewald N., Backert S. A small fibronectin-mimicking protein from bacteria induces cell spreading and focal adhesion formation. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, no. 30, pp. 23515–23526. doi: 10.1074/jbc.M109.096214

89. Teymournejad O., Mobarez A.M., Hassan Z.M., Moazzeni S.M., Ahmadabad H.N. In vitro suppression of dendritic cells by *Helicobacter pylori* OipA. *Helicobacter*, 2014, vol. 19, no. 2, pp. 136–143. doi: 10.1111/hel.12107
90. Thomsen L., Tasman-Jones C., Morris A., Wiggins P., Lee S., Forlong C. Ammonia produced by *Campylobacter pylori* neutralizes H⁺ moving through gastric mucus. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989, vol. 24, no. 6, pp. 761–768. doi: 10.3109/00365528909093119
91. Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Fusamoto H., Kamada T., Sato N. Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia. *Gastroenterology*, 1992, vol. 102, no. 6, pp. 1881–1888. doi: 10.1016/0016-5085(92)90309-M
92. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Plaisier A., Schneeberger P., de Boer W., Quint W. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1998, vol. 115, no. 1, pp. 58–66. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70365-8
93. Viala J., Chaput C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., Athman R., Mémet S., Huerre M.R., Coyle A.J., DiStefano P.S., Sansonetti P.J., Labigne A., Bertin J., Philpott D.J., Ferrero R.L. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5, no. 11, pp. 1166–1174. doi: 10.1038/ni1131
94. Walz A., Odenbreit S., Mahdavi J., Borén T., Ruhl S. Identification and characterization of binding properties of *Helicobacter pylori* by glycoconjugate arrays. *Glycobiology*, 2005, vol. 15, no. 7, pp. 700–708. doi: 10.1093/glycob/cwi049
95. Weeks D.L., Eskandari S., Scott D.R., Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science*, 2000, vol. 287, no. 5452, pp. 482–485. doi: 10.1126/science.287.5452.482
96. 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
97. Wroblewski L.E., Peek R.M. Jr. Targeted disruption of the epithelial-barrier by *Helicobacter pylori*. *Cell. Commun. Signal.*, 2011, vol. 9, pp. e29. doi: 10.1186/1478-811X-9-29
98. Wu J.Y., Lu H., Sun Y., Graham D.Y., Cheung H.S., Yamaoka Y. Balance between polyoma enhancing activator 3 and activator protein 1 regulates *Helicobacter pylori*-stimulated matrix metalloproteinase 1 expression. *Cancer Res.*, 2006, vol. 66, no. 10, pp. 5111–5120. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0383
99. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2008, vol. 2, no. 3, pp. 174–181.
100. Yamaoka Y., Kikuchi S., El Zimaity H.M., Gutierrez O., Osato M.S., Graham D.Y. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*, 2002, vol. 123, no. 2, pp. 414–424. doi: 10.1053/gast.2002.34781
101. Yamaoka Y., Kwon D.H., Graham D.Y. AM(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97, no. 13, pp. 7533–7538. doi: 10.1073/pnas.130079797
102. Yokota S., Amano K., Hayashi S., Kubota T., Fujii N., Yokochi T. Human antibody response to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: presence of an immunodominant epitope in the polysaccharide chain of lipopolysaccharide. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 6, pp. 3006–3011.
103. Yokota S., Okabayashi T., Rehli M., Fujii N., Amano K. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides upregulate toll-like receptor 4 expression and proliferation of gastric epithelial cells via the MEK1/2-ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway. *Infect. Immun.*, 2010, vol. 78, no. 1, pp. 468–476. doi: 10.1128/IAI.00903-09
104. Zarrilli R., Ricci V., Romano M. Molecular response of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori*-induced cell damage. *Cell. Microbiol.*, 1999, vol. 1, no. 2, pp. 93–99. doi: 10.1046/j.1462-5822.1999.00018.x

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;

Валева 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.

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 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.

Поступила в редакцию 14.02.2018
Принята к печати 22.06.2018

Received 14.02.2018
Accepted 22.06.2018