

Геном *Helicobacter pylori* и патогенность

Г.Ш.Исаева^{1,2}, Р.А.Исаева³

¹ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Helicobacter pylori-инфекция достоверно связана с развитием различных заболеваний желудочно-кишечного тракта: хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, рака желудка. Но, несмотря на огромное количество публикаций по изучению этого микроорганизма, открытым остается вопрос о механизмах формирования различных вариантов клинических исходов *H. pylori*-инфекции от бессимптомного носительства до онкологической трансформации желудочного эпителия. Молекулярно-генетические исследования генома *H. pylori* позволили расшифровать некоторые патогенетические механизмы *H. pylori*-инфекции, хотя до окончательного понимания роли этой бактерии в патологии человека еще далеко.

Несмотря на высокую генетическую изменчивость, штаммы *H. pylori* сохраняют основную генетическую структурированность, что может быть использовано для установления филогенетических связей между изолятами, а также их географического происхождения. Популяционная генетика позволяет расшифровать генетические аспекты коэволюции бактерий и человека на примере эволюции *H. pylori*. Целью данного обзора стало обобщение современных данных молекулярной биологии о генотипе и патогенности *H. pylori*. Дальнейшие исследования генома *H. pylori* открывают перспективу раскрытия механизмов патогенеза индуцированных этим микроорганизмом заболеваний, в том числе онкологических трансформаций, могут служить ключом к пониманию эволюционных процессов симбиотических взаимоотношений «патоген–хозяин».

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, геном, патогенность

Для цитирования: Исаева Г.Ш., Исаева Р.А. Геном *Helicobacter pylori* и патогенность. Бактериология. 2021; 6(1): 37–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-1-37-47

The genome of *Helicobacter pylori* and the pathogenicity

G.Sh.Isaeva^{1,2}, R.A.Isaeva³

¹Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Helicobacter pylori infection is reliably associated with the development of various diseases of the gastrointestinal tract: chronic gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer, stomach cancer. But, despite the huge number of publications on the study of this microorganism, the question remains open about the mechanisms of formation of different variants of clinical outcomes of *H. pylori* infection from asymptomatic carrier to oncological transformation of the gastric epithelium. Molecular genetic studies of the *H. pylori* genome have made it possible to decipher some of the pathogenetic mechanisms of *H. pylori* infection, although a definitive understanding of the role of this bacterium in human pathology is still far away.

Despite the high genetic variability, *H. pylori* strains retain the basic genetic structure, which can be used to establish phylogenetic relationships between isolates, their geographical origin. Population genetics allows us to decipher the genetic aspects of co-evolution between bacteria and man on the example of the evolution of *H. pylori*. The purpose of this review was to generalize current molecular biology data on the genotype and pathogenicity of *H. pylori*. Further studies of the genome of *H. pylori* open the prospect of revealing the mechanisms of pathogenesis of diseases induced by this microorganism, including oncological transformations, can serve as a key to understanding the evolutionary processes of symbiotic relationships «pathogen–host».

Key words: *Helicobacter pylori*, genome, pathogenicity

For citation: Isaeva G.Sh., Isaeva R.A. The genome of *Helicobacter pylori* and the pathogenicity. Bacteriology. 2021;6(1): 37–47. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2021-1-37-47

Для корреспонденции:

Исаева Гузель Шавхатовна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по инновационному развитию ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; заведующая кафедрой микробиологии им. академика В.М.Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Адрес: 420015, Казань, ул. Б.Красная, 67

Телефон: (843) 236-6721

E-mail: guisaeva@rambler.ru

Статья поступила 21.06.2021 г., принята к печати 30.06.2021 г.

For correspondence:

Guzel' Sh. Isaeva, MD, PhD, DSc, professor, deputy director for Innovative Development, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor; Head of the Department Academician V.M.Aristovsky of Microbiology, Kazan State Medical University

Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation

Phone: (843) 236-6721

E-mail: guisaeva@rambler.ru

The article was received 21.06.2021, accepted for publication 30.06.2021

На рубеже 1980–1990-х гг. произошло событие, приведшее к революционному перевороту в гастроэнтерологии. Речь идет об открытии В.Marshall и J.R.Warren (1983) роли бактерии *Helicobacter pylori* в патогенезе ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как острый и хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и других [1]. Ассоциация между *H. pylori*-инфекцией и раком желудка позволила Международному агентству по изучению рака (IARC) отнести этот микроорганизм к канцерогенам I группы [2]. Данное открытие позволило пересмотреть взгляды на возможность участия бактерий в этиопатогенезе онкологических заболеваний, и *H. pylori* является первой бактерией с доказанной канцерогенностью среди других факторов биологической природы.

Устойчивость *H. pylori* к агрессивным условиям желудка, иммунной реакции организма показывает, что хеликобактеры приспособлены к длительному существованию в кислой среде желудка. В течение длительного периода эволюции *H. pylori* смог адаптироваться и разработать успешную стратегию выживания в агрессивной желудочной среде, заключающаяся в генетическом разнообразии штаммов этого вида. Но, несмотря на высокую генетическую изменчивость, штаммы *H. pylori* сохраняют основную генетическую структурированность, что может быть использовано для установления филогенетических связей между изолятами, их географического происхождения. Популяционная генетика, которая получает в последние годы все большее развитие благодаря совершенствованию технологий геномного анализа, позволит расшифровать генетические аспекты коэволюции бактерий и человека. Молекулярно-генетические исследования генома *H. pylori* позволили расшифровать некоторые патогенетические механизмы *H. pylori*-инфекции, хотя до окончательного понимания роли этой бактерии в патологии человека еще далеко.

Целью данного обзора стало обобщение современных данных молекулярной биологии о генотипе и патогенности *H. pylori*.

Большим успехом молекулярной биологии можно считать полную расшифровку генома двух штаммов *H. pylori*: 26695 в 1997 г. [3] и J99 в 1999 г. [4]. *H. pylori* – это своего рода «пионер» среди бактерий: это не только первая бактерия с доказанной канцерогенностью, но и одна из первых бактерий, у которой был расшифрован геном. Два расшифрованных генома этой бактерии состоят из 1667867 и 1643831 пар нуклеотидных оснований при соотношении Г/Ц 39%. Геном штамма 26695 представлен кольцевой двухцепочечной молекулой и содержит 1630 генов, из которых 1576 кодируют белки. Геном штамма J99 представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК и содержит 1535 генов, из которых 1489 кодируют белки. Два изученных штамма существенно отличаются генетически: до 6% нуклеотидов имеют различия.

Постоянно растущая база данных геномных последовательностей изолятов *H. pylori*, выделенных в различных регионах, позволяет проводить сравнительный биоинформационный анализ, выявлять новые факторы патогенности и более детально изучать патогенез *H. pylori*-инфекции как на уровне отдельного организма, так и на популяционном. Вирулентный потенциал *H. pylori* и развитие различных ис-

ходов инфицирования – от хронического гастрита и язвенной болезни до рака желудка и MALT-лимфомы – могут быть обусловлены чрезвычайной гетерогенностью штаммов, выделенных из различных стран мира. Такие сравнительные исследования стали более доступны благодаря развивающимся технологиям полногеномного секвенирования. В базе данных GenBank за последние 20 лет депонировано более 700 последовательностей генома *H. pylori*, что позволяет изучить бактериальный геном, включая мобильные элементы (IS-последовательности, транспозоны), а также чужеродные интегрированные гены, представленные профагами [5].

Растущее число исследований полногеномных последовательностей позволяет смоделировать эволюцию *H. pylori*. Cao et al. [6], сравнив 75 геномов *H. pylori*, пришли к выводу о различии основного (core) генома с 1173 консервативными областями, кодирующими белки семейства *Helicobacter*, 673 консервативными областями, кодирующими белки рода *Helicobacter*. Они предположили, что 80% генома *H. pylori* является родоспецифичным, а остальная часть генома кодирует адаптивную и патогенетическую функции, обуславливая штаммовые различия. Они идентифицировали 79 таких участков, состоящих из 202, 359 п.о., включая *cagPAI*, *babA*, *sabA* и другие гены.

Геном и «острова» патогенности

Острова патогенности у бактерий – это участки ДНК протяженностью не менее 10 000 пар нуклеотидных оснований, которые отличаются по составу Г-Ц нуклеотидов от основного генома бактерий и ответственны за синтез факторов патогенности, обеспечивающих развитие патологического процесса в организме хозяина. Острова патогенности найдены у большинства патогенных бактерий и могут быть локализованы в составе основной хромосомы, плазмид или фагов.

Как безусловный патоген человека, *H. pylori* обладает большим набором факторов патогенности, которые условно можно разделить на несколько групп: факторы, способствующие адгезии и колонизации; факторы с токсической функцией; факторы агрессии, защиты от иммунного ответа хозяина, а также факторы защиты от воздействия антимикробных препаратов. На основании изучения генома *H. pylori* всего 62 гена отнесены к категории «генов патогенности».

Важным фактором патогенности *H. pylori* является способность к образованию уреазы. Один из генов уреазы – *ureI* – кодирует синтез белка UreI, который осуществляет процесс транспорта мочевины в периплазматическое пространство, где происходит ее гидролиз. *H. pylori* производит огромное количество этого фермента, позволяющего нейтрализовать кислую среду и создать вокруг бактерии микроокружение – «облако» из аммиака. Ионы аммония, образующиеся в результате гидролиза мочевины, являются токсическими веществами и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий желудка. Как известно, ко-фактором уреазы является никель. Этот элемент опосредованно принимает участие в колонизации желудочного эпителия. Согласно последним данным, транспортировка никеля регулируется двумя генами: *nixA* и *niuBDE*. Кроме того, ген *niuBDE* ответственен еще и за транспортировку кобальта и висмута, применяемого в эрадикации хеликобактера.

Fischer F. et al. идентифицировали новую транспортную систему переноса никеля *H. pylori* NiuBDE и NiuBDE, необходимую для никелезависимой активации уреазы, специфичную для желудочных видов *Helicobacter* [7]. Как было показано, эти гены были приобретены от общего предка желудочных видов хеликобактерий путем горизонтальной передачи и функционально не зависят друг от друга.

«Остров патогенности» *cag PAI* у *H. pylori* – это регион хромосомальной ДНК, содержащий около 40 генов, кодирующих белки IV секреторной системы *H. pylori* и разделенных на два региона: *cag I* и *cag II*. Цитотоксин CagA, маркер «острова патогенности» *H. pylori*, участвует в язвообразовании, развитии атрофии, в процессе дегенерации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии и метастазировании посредством индукции комплекса uPA (urokinase-type plasminogen activator) и uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) в раковые клетки в желудке, стимуляции выработки интерлейкина-8 (ИЛ-8), способствует повышению активности антрального гастрита.

Цитотоксины CagC, CagE, CagH стимулируют выработку ИЛ-8, а CagF вовлечен в процесс распознавания и доставки CagA в каналы T4СС (IV секреторной системы). Функция IV секреторной системы состоит в транспортировке эффекторных молекул бактерии к эукариотическим клеткам [8]. За перенос CagA непосредственно в эпителиоциты отвечают продукты генов, входящих в состав «островка патогенности» *cag-PAI*. Прикрепляясь к мукоциту, подобно действию «молекулярного шприца», они впрыскивают в клетку CagA-протеин. После доставки в клетку хозяина продукт терминального гена островка патогенности, белок CagA, подвергается фосфорилированию и активирует эукариотическую фосфатазу, что приводит к дефосфорилированию белков клеток хозяина и морфологическим изменениям [8, 9]. Этот фосфорилированный белок изменяет активность цитокиновых генов, иницирующих мононуклеарные фагоциты, и, таким образом, вызывает индукцию ИЛ-8, а также мощную активацию нейтрофилов [10]. С активностью фосфорилированного CagA связывают транскрипцию ядерных генов, что объясняет высокую частоту возникновения рака желудка у людей, инфицированных *cagA*-положительными штаммами *H. pylori*, и его участие в канцерогенезе [11]. Присутствие гена *cagA* ассоциировано с высоким уровнем воспаления, которое через цепь последовательных превращений приводит к более серьезным заболеваниям, таким как язва желудка и желудочная карцинома [12, 13].

В западных странах сообщалось, что лица, инфицированные *cagA*-положительными штаммами, подвержены большому риску язвы и рака желудка, чем инфицированные *cagA*-негативными штаммами *H. pylori*. Однако в Восточной Азии такой зависимости не установлено [14, 15].

Ген *cagA* – это полиморфный ген, который представлен разным количеством повторяющихся последовательностей, расположенных в 3'-регионе. Каждый повторяющийся регион протеина CagA содержит Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala(EPIYA)-профили, включающие фосфорилирование тирозина. Согласно расшифрованным EPIYA-последовательностям профиля различают 4 сегмента: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C, EPIYA-D, каждый из которых содержит повторяющийся реги-

он EPIYA-A. Но профили EPIYA-последовательностей имеют географические особенности, чем можно объяснить различия по распространенности рака желудка в различных странах. Так, EPIYA-A повторяющийся регион гена *cagA* западных изолятов *H. pylori* ассоциирован с EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C сегментами (A-B-C тип CagA). EPIYA-C сегмент вариабельно повторяется (до трех раз) в тандеме среди различных CagA-штаммов. CagA-штаммы, выделенные из восточноазиатских изолятов *H. pylori*, также содержат сегменты EPIYA-A и EPIYA-B, но без повторения сегмента EPIYA-C, вместо которого они имеют сегмент EPIYA-D, уникальный для этого региона. Соответственно, EPIYA-A повторяющийся регион *cagA*-гена восточноазиатских изолятов *H. pylori* находится в ассоциации с EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-D сегментами (A-B-D тип CagA) [16]. Западные *cagA*-штаммы, имеющие повторяющийся сегмент EPIYA-C, чаще ассоциированы с развитием предраковых изменений и раком желудка [17]. При изучении роли повторяющегося региона полученные данные позволяют предположить, что штаммы *H. pylori*, имеющие эти повторяющиеся последовательности, менее устойчивы к действию соляной кислоты, на что указывает их присутствие при атрофическом гастрите, при котором снижена ее секреция. В исследовании Yamaoka Y. et al. показано, что заболеваемость раком желудка наиболее высока в странах Восточной Азии, но также и в некоторых странах Америки, таких как Колумбия и Перу, где преимущественно циркулируют CagA-штаммы [18]. Но при сравнительном изучении частоты встречаемости повторяющегося сегмента EPIYA-C установлено, что два сегмента EPIYA-C имеют 57% изолятов *H. pylori* из Колумбии и только 4% изолятов из США, где частота рака желудка одна из самых низких. Таким образом, частота распространения сегмента EPIYA-C среди популяции может быть одним из факторов, объясняющих наличие географических различий по распространенности рака желудка.

Риск развития рака желудка, возможно, определяется некоторыми особенностями, связанными с *cagPAI*, в частности, изменениями генетических последовательностей мотивов EPIYA и наличием/отсутствием функциональной системы секреции типа IV [19]. Tegtmeyer N. et al. предложили интегративную модель активности транслоцированной *cagA*, включающую несколько возможных сигнальных путей, реализующихся через множественные рецепторные и нереперторные киназы в желудочном эпителии человека, что оказывает влияние на процессы адгезии, воспаления и пролиферации [19]. Как было показано Hayashi et al. (2012), структура N-концевого сегмента молекулы CagA уникальна без наличия гомологии к каким-либо известным протеинам и состоит из нескольких доменов, включающих интегрин-связывающий регион [20]. А неструктурированный C-терминальный сегмент содержит повторяющиеся регионы EPIYA, CM (*cagA* multimerization) и CRPIA (conserved repeat responsible for phosphorylation-independent activity) мотивы, а также регион, связывающий секрецию CagF с C-терминальным сигналом [21]. Jang et al. (2017) сообщили, что некоторые штаммы *H. pylori* являются гетерогенными в отношении копий *cagA* (до 4 копий), расположенных в хромосоме, число копий может изменяться и динамически напрямую связано с токсичностью [22]. Они показали, что множественные копии

cagA, найденные у 7,5% штаммов *H. pylori*, выделенных в США, оказывали влияние на вирулентность бактерии, фенотипическое проявление провоспалительных свойств. Эти данные согласуются с данными Draper et al., которые показали, используя близкие штаммы PMSS1 и SS1, что количество *CagA* динамически изменяется и модулирует его активность [23]. Дальнейшие исследования в этой области помогут расшифровать значение вариаций *CagA* (EPIYA, CM, CRPIA) и функцию *cagPAI/T4SS* в качестве *CagA*-маркера риска различных исходов заболевания.

Отдельные гены (включая *virB4*, *virB7*, *virB11*, *virD4*), входящие в состав зоны пластичности *H. pylori*, кодируют IV тип системы секреции и обуславливают высокую вариабельность генома. Группы исследователей идентифицировали маркеры вирулентности в этих областях, ассоциированные с язвенной болезнью желудка, раком и MALT-лимфомой желудка. При изучении 211 штаммов *H. pylori*, выделенных от больных с неатрофическим гастритом, язвой желудка и раком желудка, группа иранских ученых обнаружила ассоциацию между присутствием трех генов из пластичного региона – *jhp940*, *jph945*, *jhp947* – и геном *cagE*, при этом *jhp940* был достоверно связан с риском развития рака желудка [24]. Другая группа индийских ученых подтвердила, что гены *jhp945*, *jph947*, *jhp949* могут использоваться в качестве прогностических маркеров развития дуоденальной язвы [25]. Исследуя мобильность генов, Uchiyama I. et al. (2016) идентифицировали новые генетические элементы, которые назвали со-occurring gene clusters (CGCs) – сопутствующие генетические кластеры [26]. Один из таких кластеров кодирует некоторые компоненты системы IV типа секреции, в частности обратную транскриптазу, которая может быть ассоциирована с механизмом защиты бактерии от действия бактериофагов.

Вакуолизирующий токсин *VacA* (полипептид с молекулярной массой 140 кД) кодируется геном *vacA*, существующим у всех штаммов *H. pylori*, и отображает аллельное разнообразие в трех основных регионах: *s* (signal – сигнальный), *i* (intermediate – промежуточный), *m* (middle – средний). Уровень секреции вакуолизирующего токсина определяется мозаичной структурой гена *vacA*. Регионы *vacA* существуют в двух аллельных типах: (*s1* и *s2*, *i1* и *i2*, *m1* и *m2*), что обуславливает штаммовые различия в цитотоксической активности. В *s1* идентифицированы подтипы: *s1a*, *s1b*, *s1c* [27]. Штаммы *H. pylori*, имеющие генотипы *s1m1* и *s1m2*, обладают максимальным или средним уровнем секреции цитотоксина, тогда как штаммы *s2m2* проявляют незначительную токсическую активность [28]. Что касается *i*-региона, *s1/m2*-генотипы, имеющие *i1*, являются вакуолизирующими, а штаммы *s1/m2*, имеющие *i2*-аллель – невакуолизирующие [29]. Недавно Sinnett C.G. et al. (2016) описали новый полиморфизм гена промежуточного региона *vacA i1*-подтипа, который ассоциирован с уровнем воспаления слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов и повышением риска заболеваний [30]. Другое исследование сообщило о *VacA*-зависимом патогенетическом механизме, приводящем к фосфорилированию *CagA* на клеточной линии дуоденальной карциномы AZ-521 [31]. Молекулярные исследования выявили два новых полиморфных участка: делецию (варианты *d1* и *d2*) и *s*-область (варианты *c1* и *c2*),

расположенные в 3'-концевом регионе *vacA* [32]. Подобно описанным ранее подтипам, некоторые варианты из этих новых регионов ассоциированы с высоким риском рака желудка, однако окончательно их роль не установлена [33].

Штаммы с *s1*-аллелью секретируют активный токсин и ассоциированы с высоким риском язвы и рака желудка, а комбинация *s1/s2* или *s2* найдены у больных раком желудка [34]. Подтип *m1* демонстрирует более сильную вакуолизирующую активность, чем подтип *m2*, и связан с повышенным риском развития повреждения эпителия желудка и канцерогенезом [35]. Также показано, что *i1*-аллель ассоциирована с аденокарциномой желудка [36]. Исследователями также установлено, что жители стран Латинской Америки, Ближнего Востока, Африки, инфицированные *s1*- или *m1*-штаммами *H. pylori* имеют повышенный риск развития язвенной болезни и рака желудка в сравнении с лицами, инфицированными штаммами *s2* и *m2* [37]. Также имеются данные о наличии штаммовых различий в распространенности генотипов по географическому происхождению. Например, штаммы *m1* распространены в странах Северо-Восточной Азии, таких как Япония, Южная Корея, а штаммы *m2* преобладают в странах Юго-Восточной Азии, таких как Тайвань, Вьетнам, но при этом связь между развитием определенных заболеваний и географическим регионом не выявлено [38].

Геном *H. pylori* содержит более 30 *omp*-генов (outer membrane proteins), кодирующих белки наружной мембраны, которые делятся на две подгруппы: *hop* (*Helicobacter* outer membrane proteins) и *hor* (hop-related groups). *Hop*-подгруппа кодируется 21 геном и включает два известных адгезина: Lewis blood group antigen-binding adhesion BabA (адгезин, ассоциированный с группой крови) и sialic Lewis X antigen binding adhesion – SabA. Эти адгезины распознают специфические углеводные фрагменты желудочного эпителия, что способствует инфекции и воспалительным процессам в гастродуоденальном тракте.

Описаны гены *bab* (*babA* и *babB*), кодирующие белок Bab (blood group antigen-binding adhesion – адгезин, ассоциированный с группой крови), которые присутствуют в виде нескольких аллелей. Белки Bab обуславливают адгезию *H. pylori* с системой антигенов Lewis на эпителиальных клетках желудка [39]. Некоторые исследователи указывают на то, что штаммы с высоким уровнем экспрессии BabA определяют более серьезные повреждения слизистой и чаще ассоциированы с язвой [40] и раком желудка [41]. Доказательства связи *babA* с тяжелыми гастродуоденальными заболеваниями основываются на многочисленных эпидемиологических данных, указывающих на то, что BabA-опосредованная адгезия может усиливать активность *cagT4SS* и стать индуктором провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-8) или предраковых факторов (CDX2 и MUC2) [39]. Исследование Su Y.L. et al. (2016) [42] показало значительную связь между комбинацией BabA, SabA, OipA и *H. pylori*-ассоциированным раком желудка. Недавно проведенные исследования подтвердили разнообразие и динамичность экспрессии различных фенотипов BabA, что должно учитываться при установлении связи между BabA и различными клиническими исходами [43, 44]. В то же время генотипическое разнообразие генов *babA* и *babB* может влиять на избирательность адгезии различных штаммов *H. pylori*

[45]. Известно, что BabA-опосредованное связывание является кислоточувствительным процессом, обратимым и реагирующим на повышение pH [46]. Белок BabA играет также роль в кислотной адаптации бактерии в ответ на изменения секреции соляной кислоты в ходе прогрессирования заболевания. Связывание BabA с гликоконъюгатами ингибирует пролиферацию, вызванную бактериальной агрегацией, что указывает на новую роль муцина в защите хозяина против *H. pylori* [47].

Наружный воспалительный белок OipA (outer inflammatory protein) поддерживает воспаление слизистой оболочки желудка, связан с секрецией ИЛ-8 и ИЛ-6, со степенью обсемененности *H. pylori*, выраженностью нейтрофильной инфильтрации, с развитием интерстициальной метаплазии. Yamaoko Y. et al. обнаружили ассоциацию OipA-положительных штаммов с дуоденальной язвой и нейтрофильной инфильтрацией, тогда как SabA-генотип был ассоциирован с раком желудка, кишечной метаплазией, атрофией тела желудка [48]. Молекулярно-эпидемиологические исследования указывают на существование корреляции между *oip* и присутствием *cagPAI* и *vacAs1/m1* у высоковирулентных штаммов *H. pylori* [49]. Teymournejad et al. (2017) были представлены новые аргументы в пользу доказательства роли Oip в вирулентном потенциале *H. pylori*, основные на поражении клеточных линий желудка различными концентрациями OipA [50]. В подтверждение функции Oip эта группа исследователей показала токсические эффекты в виде каскада апоптоза, возникающие в результате связывающего (binding) свойства протеинов наружной мембраны.

Кроме того, существуют и другие протеины, такие как AlpA (HopC), AlpB (HopB), HopZ, которые также принимают участие в адгезии и опосредуют тропизм *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, но окончательно их роль пока не установлена [51, 52]. *H. pylori* membrane protein (HopQ) – это наружный протеин мембраны, который впервые был описан у секвенированного штамма *H. pylori* и назван *omp27* [53], имеет два аллельных варианта – *hopQ1* и *hopQ2*. Интерес исследователей к этому протеину вызван тем фактом, что обнаружена прямая корреляция между присутствием генов *cagA* и *hopQ1* [53]. При скрининге большого количества мутантов *H. pylori* исследователями был идентифицирован HopQ как не-*cagPAI*-кодируемый ко-фактор функции T4SS, который необходим для транслокации CagA [54]. Эта работа также показала, что делеция *hopQ* снижает T4SS-зависимую активацию нейтрофилов и секрецию ИЛ-8 в клетках хозяина. Также Jimenez-Soto et al. (2013) [55] идентифицировали HopQ наряду с другими факторами OMPs как фактор ограничения и контроля последующей транслокации CagA в клетки хозяина, независимо от наличия рецептора интегрин $\beta 1$. Исследования по изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимодействий OMPs и транслокации CagA, привели к определению опосредованной роли HopQ для реализации вирулентного потенциала *cagPAI* в процессе взаимодействия с рецепторами человека из семейства кардиоэмбриональных антиген-связанных молекул клеточной адгезии (CEACAMs) [56–58].

Известен также ген *htrA*, кодирующий синтез HtrA (High temperature requirement A) – сериновой протеазы, выделяемой в межклеточное пространство *H. pylori* в процессе ин-

фекции. Внеклеточная протеаза HtrA расщепляет клеточный адгезивный белок путем протеолиза. Возможно, что этот фермент также принимает участие в перекрестных реакциях с белком CagA и других патогенетических механизмах инфекционного процесса, вызванного *H. pylori* [59]. Обнаружение опухолевого супрессора E-кадгерина в качестве HtrA-субстрата может указывать на роль HtrA в *H. pylori*-индуцированном канцерогенезе, нарушениях адгезивных соединений, что способствует транслокации микроорганизма через эпителий [60]. Последние исследования доказывают влияние HtrA на E-кадгерин. Показано, что при изучении 992 штаммов *H. pylori* локус гена *htrA* присутствовал у всех изолятов, а протеолитическая активность HtrA способствовала выживанию бактерий [61]. При введении второго функционального гена *htrA* в штаммы *H. pylori* при чрезмерной экспрессии HtrA происходило усиление расщепления E-кадгерина, бактериальная трансмиграция и доставка эффекторного белка CagA в эпителиальные клетки [62]. Эти данные указывают на возможную роль HtrA в качестве фактора патогенности *H. pylori* в процессе онкотрансформации.

Популяционная геномика *H. pylori*

Изоляция семи сцепленных генов (*atpA*, *efp*, *mutY*, *ppa*, *trpC*, *urel*, *yhpC*) или генов *cagPAI* с помощью мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) может быть использовано в качестве изучения миграции человека на протяжении существования человечества. Штаммы *H. pylori* могут быть разделены на отдельные бактериальные популяции, которые демонстрируют тесную связь с этногеографическим расселением человеческой популяции [63]. Изучая генотипические свойства *H. pylori*, можно предположить, что человек и *H. pylori* эволюционировали совместно около 100 тыс. лет, и за этот период микроорганизм смог выработать стратегию выживания в неблагоприятных условиях кислотной среды желудка, так что, возможно, его следует отнести к наиболее успешным патогенам человека [63]. На основе методов филогенетического анализа первоначально были выделены бактериальные популяции *H. pylori*, из которых три имеют африканское происхождение (hpNEAfrica, hpAfrica1, hpAfrica2), одна – европейское (hpEurope), три – азиатское (hpEastAsia, hpAsia2, hpSahul) [63, 64]. В каждой популяции были также выделены субпопуляции: в африканской популяции hpNEAfrica – субпопуляции hpEastNEAfrica, hspCentralNEAfrica; в популяции hpAfrica1 – субпопуляции hspAfrica, hspWAfrica, hspCAfrica; в азиатской hpEastAsia – субпопуляции hspAmerind, hspEAsia, hspMaori [64, 65]. В целях повышения точности идентификации популяций и субпопуляций были предложены новые методологические подходы с использованием геномных последовательностей вместо последовательностей изолированных генов. Один из таких подходов, основанный на методе окраски хромосомы, разработан Lawson [66] и апробирован Yahara, описавшим новые субпопуляции *H. pylori* [67]. С помощью нового инструмента, названного fineSTRUCTURE, Thorell et al. описали новые субпопуляции *H. pylori*, циркулирующие на Американском континенте: hspAfrica1NAmerica, hspAfrica1Nicaragua, hspEuropeColumbia, hspMiscAmerica [68]. Эти новые субпопуляции могли возникнуть в результате генетического дрейфа или рекомбинаций. Три независимых

исследования указывают на быструю эволюцию *H. pylori* на Американском континенте в течение короткого периода (около 500 лет). В исследовании Thorell et al. проанализирован 401 геном штаммов *H. pylori* из Северной, Центральной и Южной Америки, что подтверждает происхождение американской популяции преимущественно за счет смешения европейской и африканской популяций [68]. Было идентифицировано несколько новых субпопуляций, большинство из которых были европейскими и африканскими гибридами. Munoz-Ramirez et al., сравнивая геномы 107 штаммов *H. pylori*, полученных из Мексики, Колумбии и Никарагуа, разделили их на группы, отделив европейские, африканские и латиноамериканские, и указали на частые рекомбинации среди латиноамериканских штаммов [69]. Oleastro et al., исследуя 215 штаммов, полученных из разных португалоязычных стран, расположенных на разных континентах, показали, что штаммы из Португалии принадлежат к европейской популяции hrEurope [70]. При этом интеграция европейской популяции hrEurope в популяцию штаммов hrAfrica 1 *H. pylori*, выделенных от населения африканских стран, говорящих на португальском языке, была низкой, в то время как в Бразилии и африканском острове Cape Verde европейские популяции hrEurope встречались в 20 и 50% случаев. Все штаммы hrEurope из португалоязычных стран имели смешение популяций европейского и африканского происхождения. Таким образом, эти данные указывают на то, что генетическое разнообразие *H. pylori* может быть использовано в качестве генетического маркера миграционных процессов, происходивших в человеческом обществе в течение длительных исторических периодов, и опосредованно служить основой для прогнозирования популяционных рисков развития рака желудка.

Фаговая конверсия *H. pylori*

Как известно, бактериальный геном может содержать гены интегрированной ДНК профага, обуславливающие фаговую конверсию – изменение свойств бактерии под действием встроенного фага. Существование явления лизогении у штаммов *H. pylori* впервые предположили Schmidt E.N. et al. в 1990 г. [71]. В последующем также было несколько сообщений о лизогенных штаммах *H. pylori* [72–74]. Группа исследователей Lehours et al. сообщила о возможном влиянии на повышение вирулентности штамма *H. pylori* за счет интегрированного профага из семейства *Siphoviridae*, выделенного от больного MALT-лимфомой [75]. Исследования Vale F.F. et al. представили филогенетический анализ 28 профагов, найденных у изолятов *H. pylori*, выделенных от пациентов с различными заболеваниями желудка (гастриты, рак) различного географического происхождения [76]. Размеры геномов этих профагов варьировали 22.6–33.0 Kbp. В отличие от хромосомной ДНК *H. pylori*, содержащей 39% G-Ц, ДНК профага содержит 36,6% G-С. Почти 40% профагов содержали IS (Insertion sequences) вставочные последовательности, ранее описанные у *H. pylori*. Тандемные повторы (tandem repeats) были обнаружены в межгенной области (intergenic region) между профагом и бактериальными генами. Кроме того, гены профагов представляют собой надежную филогенетическую структуру с выделением четырех основных кластеров: одна африканская, одна азиатская

и две европейские популяции. В результате мозаичности строения генома *H. pylori* происходит значительная вариация геновариантов и соответствующих фенотипических проявлений. Kyrillos et al. (2016) при скрининге фаговых последовательностей у 335 штаммов *H. pylori* обнаружили корреляцию между приобретенным горизонтальным переносом генов фагов и основными генами вирулентности *cagA* и *vacA* [77]. В другом исследовании профаг был обнаружен в геноме CagA-негативного штамма *H. pylori*, который был изолирован от больного раком желудка [78]. Kumar et al. предположили значение профагов в кодировании генов антибиотикорезистентности и вирулентности *H. pylori*, что требует проведения дальнейших исследований в этой области [79].

Экспрессия генов патогенности и патогенез *H. pylori*-инфекции

H. pylori может реализовать свой патогенный потенциал только в случае успешной колонизации клеток хозяина. Как известно, для большинства бактерий кислая среда желудка является непреодолимым барьером (средняя продолжительность сохранения жизнеспособности некислоустойчивых бактерий ограничивается 30 мин). Для *H. pylori* оптимальное значение pH нейтральное, ближе к слабощелочному – 8,5. Способность *H. pylori* быстро преодолевать кислотный барьер желудка и достигать нейтральной среды обусловлено его морфологическими особенностями, высокой подвижностью за счет жгутиков и спиралевидной формой, а также системой хемотаксиса и синтезом уреазы [80]. На долю уреазы *H. pylori* приходится около 10% общей белковой массы. Этот фермент играет ключевую роль как в установлении начальной колонизации, так и в поддержании хронической инфекции [81, 82]. Jones M.D. et al. показали значение снижения pH цитоплазмы на *H. pylori*, подвергшегося в эксперименте воздействию pH, равного 2,0, при имитации условий в желудке человека *in vitro*. Это привело к активации транскрипции гена мочевины, зависящей от фактора транскрипции никеля (HpNikR), что иллюстрирует механизм адаптации этой бактерии к кислой среде желудка. Экспериментальные данные позволили связать адаптацию *H. pylori* в кислой среде желудка и гомеостаз никеля.

Дополнительный повреждающий эффект, индуцированный *H. pylori*, вызван снижением секреции бикарбонатов, которые защищают эпителий желудка от соляной кислоты. *H. pylori* подавляет экспрессию двух переносчиков клеточного бикарбоната в эпителии 12-перстной кишки, что может играть дополнительную роль в патогенезе язвенной болезни 12-перстной кишки [83, 84]. Кроме того, уреазы *H. pylori* и ее каталитические продукты могут оказывать прямое повреждающее действие на ткани хозяина. Аммиак может повреждать целостность желудочного эпителия, в то время как углекислый газ поддерживает устойчивость бактерий к повреждению метаболитами оксида азота, продуцируемыми фагоцитарными клетками [82]. Уреазы также индуцирует воспаление и ангиогенез *in vivo* независимо от своей каталитической активности и непосредственно активирует нейтрофилы человека для выработки активных форм кислорода, тем самым нанося дополнительный повреждающий эффект [85].

Достижению длительной колонизации *H. pylori* способствует способность этой бактерии к адгезии на эпителиаль-

ных клетках желудка, образованию биопленок и антиоксидантной ферментативной системе [86, 87]. Вязкость желудочного муцина тесно связана со значением pH: при низком значении pH желудочный муцин образует гель, а при увеличении pH, вызванном уреазой, происходит снижение его вязкости, что облегчает плавающую подвижность планктонных форм *H. pylori* [88]. Мочевина является не только субстратом уреазы, но и одной из сигнальных молекул системы хемотаксиса. *H. pylori* использует систему хемотаксиса для определения градиента pH, мочевины и аминокислот, секретируемых клетками хозяина [89]. Система хемотаксиса способна воспринимать сигналы, предупреждающие бактерию о неблагоприятных факторах, таких как активные формы кислорода, желчные соли, выделяемые клетками «хозяина», и молекулы, регулирующие систему Quorum sensing (аутоиндуктор-2), продуцируемые самими бактериями, тем самым оберегают *H. pylori* от негативного воздействия окружающей среды [90]. Целостность системы хемотаксиса является необходимым условием для патогенеза *H. pylori*-инфекции. McGee D.J. et al. (2005) установили, что дефицитный по регулятору хемотаксиса штамм *H. pylori* не может колонизировать монгольских песчанок, а дефицитный по хеморецепторам штамм сохраняет способность инфицирования со значительным снижением воспаления [91].

Спиралевидная форма и наличие на одном полюсе жгутиков позволяет бактерии преодолевать толщи слизи. *H. pylori* в зависимости от среды обитания производит различные типы движения: плавающие (swimming), скользящие (spreading), ползающие (swarming). Роль подвижности в колонизации желудочного и метапластически измененного эпителия 12-перстной кишки была убедительно показана в работе с гнотобионтами, когда у животных, зараженных подвижными штаммами *H. pylori*, отмечалась более высокая частота инфицирования в сравнении с животными, инфицированными неподвижными мутантами [92]. Вращение полярно расположенных жгутиков обусловлено сокращением белков подвижности MotA и MotB, при этом мутанты со сниженным количеством жгутиков имели пониженную способность колонизировать желудок мышей, тогда как мутанты с большим их числом могли быстрее достигать слизистой оболочки желудка [81]. Спиралевидная морфология позволяет *H. pylori* инвазировать слизистый слой желудка подобно вращающемуся штопору, а мутанты с палочковидной морфологией теряют около 7–21% своей скорости [93].

В геноме *H. pylori* закодировано приблизительно 30 белков внешней мембраны, выполняющих адгезивные функции, ведущими из которых являются белки BabA и SabA [81]. Колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* опосредуется поверхностными адгезинами, которые преимущественно взаимодействуют с муцином (MUC5AC) и Lewis-детерминантами (Le). Повышенная продукция MUC5AC в ответ на инфекцию *H. pylori* может рассматриваться как потенциальный механизм, способствующий адгезии бактерий. *In vivo* на животной модели морских свинок было выявлено, что во время инфекции *H. pylori* повышается выработка MUC5AC и накопление детерминант LeX и LeY в слизистой оболочке желудка [94]. Эти явления были подтверждены также *in vitro* на клеточных культурах первичных эпителиальных клеток желудка морской свинки, культивируемых со-

вместно с антигенами, такими как белок CagA, субъединица А уреазы и липополисахарид клеточной стенки. Показана роль рецептора трансферрина (TFRC) *H. pylori* для прикрепления к эпителиальным клеткам желудка, что облегчает захват железа. При этом сверхэкспрессия легкой цепи ферритина в слизистой оболочке желудка у пациентов, инфицированных *H. pylori*, может приводить к дифференцировке эпителиальных клеток в кишечную метаплазию – начальную стадию онкогенной трансформации [95].

В исследованиях Huang Y. было подтверждено, что *H. pylori* способен внедряться и пролиферировать в эпителиальных клетках желудка, таких как клетки AGS и MKN45, что помогает ему избежать иммунной системы хозяина [96]. Кроме того, способность этой бактерии к биопленкообразованию повышает устойчивость к лекарственным препаратам. Так, *in vitro* у биопленочных форм устойчивость к кларитромицину примерно в 8 раз больше, чем у планктонных клеток [87, 97].

В сравнительном транскриптомном анализе, проведенном Hathroubi et al., было обнаружено, что 8% изученных генов дифференцированно экспрессируются биопленочными и планктонными формами *H. pylori*. Гены со сниженной экспрессией в биопленке были ответственны за метаболизм и трансляцию, в то время как гены с повышенной экспрессией в биопленке кодировали белки оболочки, участвующие в реакции на стресс и синтезе жгутиков [98].

Антиоксидантная система является еще одним защитным механизмом *H. pylori*. Эти бактерии оказывают сопротивление окислительному стрессу, вызванному иммунным ответом хозяина, выделяя свои собственные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. Частота распространения СОД-дефицитного штамма у мышей составляет всего 4%, тогда как для штамма дикого типа она достигает 88%, что указывает на важность антиоксидантных ферментов при инфекции *H. pylori* [99]. По данным эпидемиологических исследований, инфицирование *H. pylori* у 85% лиц носит бессимптомный характер или приводит к развитию гастрита, у 15% инфицированных людей возможно развитие язвенной болезни и у 1% – рака желудка [100]. После успешной колонизации желудка инфекция *H. pylori* через цепь последовательных превращений может привести к атрофическому гастриту, метаплазии, дисплазии и, в конечном итоге, раку желудка [101]. Недавние исследования еще раз подтвердили, что эрадикация *H. pylori* у инфицированных бессимптомных лиц в любом возрасте может снизить частоту возникновения рака желудка [102].

Различные факторы патогенности *H. pylori*, такие как цитотоксин CagA, вакуолизирующий токсин VacA, белок DupA и уреазы, играют ключевую роль в повреждении тканей хозяина и индуцировании желудочно-кишечных заболеваний [80]. CagA – это онкогенный белок, связанный с возникновением аденокарциномы желудка и 12-перстной кишки [103]. CagA через систему секреции IV типа может взаимодействовать с несколькими молекулами клеток-хозяев, тем самым вызывая провоспалительные реакции, приводящие к хроническому воспалению слизистой оболочки желудка. Также CagA может способствовать развитию карциногенеза через модуляцию апоптоза [104]. Исследования показывают, что

риск развития рака желудка у индивидуумов, инфицированных CagA-позитивными штаммами *H. pylori*, в два раза выше, чем у лиц, инфицированных CagA-негативными штаммами [100].

VacA – это мультирецепторный белок, мишенью которого являются различные клетки, как эпителиальные клетки желудка, так и иммунные [105]. После связывания с рецепторами вакуолизирующий токсин накапливается внутри различных клеточных структур и индуцирует деполяризацию мембран, митохондриальную дисфункцию, аутофагию, активирует протеинкиназы, ингибирует функции Т-клеток и клеточный апоптоз. Исследования показывают, что люди, инфицированные штаммами *H. pylori vacA s1* или *m1*, имеют повышенный риск развития рака желудка в западных популяциях, в то время как *H. pylori*-инфекция *vacA i1*-типа ассоциирована с более высоким риском развития рака желудка в Средней Азии и на Ближнем Востоке [100]. Белок DupA получил свое название благодаря способности вызывать язвенную болезнь 12-перстной кишки (duodenal ulcer promoting gene – *dupA*). В соответствии с первоначальными данными распространенность этого гена была выше у штаммов, выделенных от больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, чем от больных гастритом или раком желудка [106]. Но дальнейший анализ данных показал, что инфицирование DupA-штаммами повышает риск не только развития язвенной болезни 12-перстной кишки, но и рака желудка [104].

Таким образом, дальнейшие исследования генома *H. pylori* открывают перспективу раскрытия механизмов патогенеза индуцированных этим микроорганизмом заболеваний, в том числе онкологических трансформаций, могут служить ключом к пониманию эволюционных процессов симбиотических взаимоотношений «патоген–хозяин».

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983 Jun 4;1(8336):1273-5.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans. Monographs. Lyon. 1994, Vol. 61, pp. 177-240.
- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):539-47. DOI: 10.1038/41483
- Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, et al. Genomic - sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):176-80. DOI: 10.1038/16495. Erratum in: *Nature* 1999 Feb 25;397(6721):719.
- Thorell K, Lehours P, Vale FF. Genomics of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2017 Sep;22 Suppl 1. DOI: 10.1111/hel.12409
- Cao DM, Lu QF, Li SB, Wang JP, Chen YL, Huang YQ, Bi HK. Comparative Genomics of *H. pylori* and Non-Pylori *Helicobacter* Species to Identify New Regions Associated with Its Pathogenicity and Adaptability. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6106029. DOI: 10.1155/2016/6106029
- Fischer F, Robbe-Saule M, Turlin E, Mancuso F, Michel V, Richaud P, Veyrier FJ, De Reuse H, Vinella D. Characterization in *Helicobacter pylori* of a Nickel Transporter Essential for Colonization That Was Acquired during Evolution by Gastric *Helicobacter* Species. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 6;12(12):e1006018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006018
- 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 Feb 25;287(5457):1497-500. DOI: 10.1126/science.287.5457.1497
- 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 Jan 25;295(5555):683-6. DOI: 10.1126/science.1067147
- Brandt S, Kwok T, Hartig R, König W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9300-5. DOI: 10.1073/pnas.0409873102
- Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, et al. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1998 Feb 15;58(4):588-90.
- Wang SH, Zhu HF, He BS, Zhang ZY, Chen ZT, Wang ZZ, Wu GL. CagA + *H. pylori* infection is associated with polarization of T helper cell immune responses in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 7;13(21):2923-31. DOI: 10.3748/wjg.v13.i21.2923
- Roesler BM, Costa SCB, Zeitune JMR. Virulence factors of *Helicobacter pylori* and their relationship with the development of early and advanced distal intestinal type gastric adenocarcinoma. In: Tonino P, editor. *Gastritis and Gastric Cancer. New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments*. Rijeka Croatia: InTech Publishers; 2011.
- Van Doorn LJ, 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 Jul;115(1):58-66. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70365-8
- Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham D. Relationship between *Helicobacter pylori iceA*, *cagA* and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*. 1999;(7):2274-9.
- 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 Jan 25;295(5555):683-6. DOI: 10.1126/science.1067147
- Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol*. 2009;44(4):239-48. DOI: 10.1007/s00535-009-0014-
- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;7(11):629-41. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154
- Tegtmeyer N, Wessler S, Necchi V, Rohde M, Harrer A, Rau TT, et al. *Helicobacter pylori* employs a unique basolateral type IV secretion mechanism for CagA delivery. *Cell Host Microbe*. 2017 Oct 11;22(4):552-560.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2017.09.005
- Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, et al. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe*. 2012 Jul 19;12(1):20-33. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.010
- Schindele F, Weiss E, Haas R, Fischer W. Quantitative analysis of CagA type IV secretion by *Helicobacter pylori* reveals substrate recognition and translocation requirements. *Mol Microbiol*. 2016 Apr;100(1):188-203. DOI: 10.1111/mmi.13309
- Jang S, Su H, Blum FC, Bae S, Choi YH, Kim A, et al. Dynamic expansion and contraction of CagA copy number in *Helicobacter* impact development of gastric disease. *mBio*. 2017 Feb 21;8(1):e01779-16. DOI: 10.1128/mBio.01779-16

23. Draper JL, Hansen LM, Bernick DL, Abedrabbo S, Underwood JG, Kong N, et al. Fallacy of the unique genome: sequence diversity within single *Helicobacter pylori* strains. *mBio*. 2017 Feb 21;8(1):e02321-16. DOI: 10.1128/mBio.02321-16
24. GholizadeTobnagh Sh, Bakhti SZ, Latifi Navid S, Zahri S, Sadat Bakhti F. Role of Plasticity Region Genes and *cagE* gene of *cagPAI* of *Helicobacter pylori* in Development of Gastrointestinal (GI) Diseases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jan 1;18(1):43-49. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.43
25. Ganguly M, Sarkar S, Ghosh P, Sarkar A, Alam J, Karmakar BC, et al. *Helicobacter pylori* plasticity region genes are associated with the gastroduodenal diseases manifestation in India. *Gut Pathog*. 2016 Mar 22;8:10. DOI: 10.1186/s13099-016-0093-5
26. Uchiyama I, Albritton J, Fukuyo M, Kojima KK, Yahara K, Kobayashi I. A Novel Approach to *Helicobacter pylori* Pan-Genome Analysis for Identification of Genomic Islands. *PLoS One*. 2016 Aug 9;11(8):e0159419. DOI: 10.1371/journal.pone.0159419
27. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995 Jul 28;270(30):17771-7. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17771
28. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 1992 May 25;267(15):10570-5.
29. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):926-36. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056
30. Sinnett CG, Letley DP, Narayanan GL, Patel SR, Hussein NR, Zaitoun AM, Robinson K, Atherton JC. *Helicobacter pylori vacA* transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *J Clin Pathol*. 2016 Nov;69(11):968-973. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203641
31. Nakano M, Yahiro K, Yamasaki E, Kurazono H, Akada J, Yamaoka Y, et al. *Helicobacter pylori VacA*, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. *Dis Model Mech*. 2016 Dec 1;9(12):1473-1481. DOI: 10.1242/dmm.025361
32. Thi Huyen Trang T, Thanh Binh T, Yamaoka Y. Relationship between *vacA* Types and Development of Gastroduodenal Diseases. *Toxins (Basel)*. 2016 Jun 9;8(6):182. DOI: 10.3390/toxins8060182
33. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F, Yazdanbod A, Siavoshi F. Relevance of *Helicobacter pylori vacA* 3'-end Region Polymorphism to Gastric Cancer. *Helicobacter*. 2016 Aug;21(4):305-16. DOI: 10.1111/hel.12284
34. López-Vidal Y, Ponce-de-León S, Castillo-Rojas G, Barreto-Zúñiga R, Torre-Delgadillo A. High diversity of *vacA* and *cagA* *Helicobacter pylori* genotypes in patients with and without gastric cancer. *PLoS One*. 2008;3(12):e3849. DOI: 10.1371/journal.pone.0003849
35. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;7(11):629-41. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154
36. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):91-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.041
37. Sugimoto M, Yamaoka Y. The association of *vacA* genotype and *Helicobacter pylori*-related disease in Latin American and African populations. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Sep;15(9):835-42. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02769.x
38. Uchida T, Nguyen LT, Takayama A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, et al. Analysis of virulence factors of *Helicobacter pylori* isolated from a Vietnamese population. *BMC Microbiol*. 2009 Aug 23;9:175. DOI: 10.1186/1471-2180-9-175
39. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 21;23(23):4158-4169. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4158
40. Fujimoto S, Olaniyi O, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):49-58. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.015
41. Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of *babA* 2-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med*. 2013 Sep;8(6):497-501. DOI: 10.1007/s11739-011-0631-6
42. Su YL, Huang HL, Huang BS, Chen PC, Chen CS, Wang HL, et al. Combination of OipA, BabA, and SabA as candidate biomarkers for predicting *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Sci Rep*. 2016 Nov 7;6:36442. DOI: 10.1038/srep36442
43. Hansen LM, Gideonsson P, Canfield DR, Borén T, Solnick JV. Dynamic Expression of the BabA Adhesin and Its BabB Paralog during *Helicobacter pylori* Infection in Rhesus Macaques. *Infect Immun*. 2017 May 23;85(6):e00094-17. DOI: 10.1128/IAI.00094-17
44. Kable ME, Hansen LM, Styer CM, Deck SL, Rakhimova O, Shevtsova A, Eaton KA, Martin ME, Gideonsson P, Borén T, Solnick JV. Host Determinants of Expression of the *Helicobacter pylori* BabA Adhesin. *Sci Rep*. 2017 Apr 18;7:46499. DOI: 10.1038/srep46499
45. Colbeck JC, Hansen LM, Fong JM, Solnick JV. Genotypic profile of the outer membrane proteins BabA and BabB in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 2006 Jul;74(7):4375-8. DOI: 10.1128/IAI.00485-06
46. Bugaytsova JA, Björnham O, Chernov YA, Gideonsson P, Henriksson S, Mendez M, et al. *Helicobacter pylori* adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence. *Cell Host Microbe*. 2017 Mar 8;21(3):376-389. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.013
47. Skoog EC, Padra M, Åberg A, Gideonsson P, Obi I, Quintana-Hayashi MP, Arnqvist A, Lindén SK. BabA dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric mucins cause aggregation that inhibits proliferation and is regulated via ArsS. *Sci Rep*. 2017 Jan 20;7:40656. DOI: 10.1038/srep40656
48. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, Odenbreit S, Haas R, Gutierrez O, El-Zimaity HM, Reddy R, Arnqvist A, Graham DY. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*. 2006 Jun;55(6):775-81. DOI: 10.1136/gut.2005.083014
49. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 11;9(3):101. DOI: 10.3390/toxins9030101
50. Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Talebi Bezmin Abadi A. Binding of the *Helicobacter pylori* OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels. *Sci Rep*. 2017 Aug 14;7(1):8036. DOI: 10.1038/s41598-017-08176-7
51. Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun*. 2009 Sep;77(9):3782-90. DOI: 10.1128/IAI.00364-09
52. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Van Vliet AH, et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of *hopH* gene polymorphisms. *J Infect Dis*. 2006 Nov 15;194(10):1346-55. DOI: 10.1086/508426
53. Loh JT, Shaffer CL, Piazuolo MB, Bravo LE, McClain MS, Correa P, Cover TL. Analysis of *cagA* in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Oct;20(10):2237-49. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0548
54. Ohno T, Sugimoto M, Nagashima A, Ogiwara H, Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, Yamaoka Y. Relationship between *Helicobacter pylori hopQ* genotype and clinical outcome in Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):462-8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05762.x
55. Belogolova E, Bauer B, Pompaiah M, Asakura H, Brinkman V, Ertl C, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane protein HopQ identified as a novel T4SS-associated virulence factor. *Cell Microbiol*. 2013 Nov;15(11):1896-912. DOI: 10.1111/cmi.12158

56. Jiménez-Soto LF, Clausen S, Sprenger A, Ertl C, Haas R. Dynamics of the Cag-type IV secretion system of *Helicobacter pylori* as studied by bacterial co-infections. *Cell Microbiol.* 2013 Nov;15(11):1924-37. DOI: 10.1111/cmi.12166
57. Javaheri A, Kruse T, Moonens K, Mejías-Luque R, Debraekeleer A, Asche CI, et al. *Helicobacter pylori* adhesin HopQ en-gages in a virulence-enhancing interaction with human CEACAMs. *Nat Microbiol.* 2016 Oct 17;2:16189. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.189
58. Königer V, Holsten L, Harrison U, Busch B, Loell E, Zhao Q, et al. *Helicobacter pylori* exploits human CEACAMs via HopQ for adherence and translocation of CagA. *Nat Microbiol.* 2016 Oct 17;2:16188. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.188. Erratum in: *Nat Microbiol.* 2016 Oct 31;2:16233.
59. 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 Oct;11(10):798-804. DOI: 10.1038/embor.2010.114
60. Hoy B, Geppert T, Boehm M, Reisen F, Plattner P, Gadermaier G, et al. Distinct roles of secreted HtrA proteases from gram-negative pathogens in cleaving the junctional protein and tumor suppressor E-cadherin. *J Biol Chem.* 2012 Mar 23;287(13):10115-10120. DOI: 10.1074/jbc.C111.333419
61. Tegtmeyer N, Moodley Y, Yamaoka Y, Pernitzsch SR, Schmidt V, Traverso FR, et al. Characterisation of worldwide *Helicobacter pylori* strains reveals genetic conservation and essentiality of serine protease HtrA. *Mol Microbiol.* 2016 Mar;99(5):925-44. DOI: 10.1111/mmi.13276
62. Harrer A, Boehm M, Backert S, Tegtmeyer N. Overexpression of serine protease HtrA enhances disruption of adherens junctions, paracellular transmigration and type IV secretion of CagA by *Helicobacter pylori*. *Gut Pathog.* 2017 Jul 25;9:40. DOI: 10.1186/s13099-017-0189-6
63. Moodley Y, Linz B. *Helicobacter pylori* Sequences Reflect Past Human Migrations. *Genome Dyn.* 2009;6:62-74. DOI: 10.1159/000235763
64. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002693. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693
65. Nell S, Eibach D, Montano V, Maady A, Nkwescheu A, Siri J, et al. Recent acquisition of *Helicobacter pylori* by Baka pygmies. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003775. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003775
66. Lawson LP, Vernesi C, Ricci S, Rovero F. Evolutionary history of the grey-faced Sengi, *Rhynchocyon udzungwensis*, from Tanzania: a molecular and species distribution modelling approach. *PLoS One.* 2013 Aug 27;8(8):e72506. DOI: 10.1371/journal.pone.0072506
67. Yahara K, Furuta Y, Oshima K, Yoshida M, Azuma T, Hattori M, Uchiyama I, Kobayashi I. Chromosome painting in silico in a bacterial species reveals fine population structure. *Mol Biol Evol.* 2013 Jun;30(6):1454-64. DOI: 10.1093/molbev/mst055
68. Thorell K, Yahara K, Berthenet E, Lawson DJ, Mikhail J, Kato I, et al. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. *PLoS Genet.* 2017 Feb 23;13(2):e1006546. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006546. Erratum in: *PLoS Genet.* 2017 Apr 14;13(4):e1006730.
69. Muñoz-Ramírez ZY, Mendez-Tenorio A, Kato I, Bravo MM, Rizzato C, Thorell K, et al. Whole Genome Sequence and Phylogenetic Analysis Show *Helicobacter pylori* Strains from Latin America Have Followed a Unique Evolution Pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Feb 28;7:50. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00050
70. Oleastro M, Rocha R, Vale FF. Population genetic structure of *Helicobacter pylori* strains from Portuguese-speaking countries. *Helicobacter.* 2017 Aug;22(4). DOI: 10.1111/hel.12382
71. Schmid EN, von Recklinghausen G, Ansorg R. Bacteriophages in *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. *J Med Microbiol.* 1990 Jun;32(2):101-4. DOI: 10.1099/00222615-32-2-101
72. Heintschel von Heinegg E, Nalik HP, Schmid EN. Characterisation of a *Helicobacter pylori* phage (HP1). *J Med Microbiol.* 1993 Apr;38(4):245-9. DOI: 10.1099/00222615-38-4-245
73. Eppinger M, Baar C, Linz B, Raddatz G, Lanz C, Keller H, Morelli G, Gressmann H, Achtman M, Schuster SC. Who ate whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLoS Genet.* 2006 Jul;2(7):e120. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020120.eor
74. Arnold IC, Zigova Z, Holden M, Lawley TD, Rad R, Dougan G, Falkow S, Bentley SD, Müller A. Comparative whole genome sequence analysis of the carcinogenic bacterial model pathogen *Helicobacter felis*. *Genome Biol Evol.* 2011;3:302-8. DOI: 10.1093/gbe/evr022
75. Lehours P, Vale FF, Bjursell MK, Meleforts O, Advani R, Glavas S, et al. Genome sequencing reveals a phage in *Helicobacter pylori*. *mBio.* 2011 Nov 15;2(6):e00239-11. DOI: 10.1128/mBio.00239-11
76. Vale FF, Nunes A, Oleastro M, Gomes JP, Sampaio DA, Rocha R, et al. Genomic structure and insertion sites of *Helicobacter pylori* prophages from various geographical origins. *Sci Rep.* 2017 Feb 16;7:42471. DOI: 10.1038/srep42471
77. Kyrillos A, Arora G, Murray B, Rosenwald AG. The presence of phage or-thologous genes in *Helicobacter pylori* correlates with the presence of the virulence factors CagA and VacA. *Helicobacter.* 2016;21:226-233
78. Mucito-Varela E, Castillo-Rojas G, Cevallos MA, Lozano L, Merino E, López-Leal G, López-Vidal Y. Complete Genome Sequence of *Helicobacter pylori* Strain 29CaP Isolated from a Mexican Patient with Gastric Cancer. *Genome Announc.* 2016 Jan 14;4(1):e01512-15. DOI: 10.1128/genomeA.01512-15
79. Kumar S, Majid M, Kumar N, Tiwari SK, Semmler T, Devi S, et al. Genome Dynamics and Molecular Infection Epidemiology of Multidrug-Resistant *Helicobacter pullorum* Isolates Obtained from Broiler and Free-Range Chickens in India. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Dec 15;83(1):e02305-16. DOI: 10.1128/AEM.02305-16
80. Liu Q, Meng X, Li Y, Zhao CN, Tang GY, Li S, Gan RY, Li HB. Natural Products for the Prevention and Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018 Jul;17(4):937-952. DOI: 10.1111/1541-4337.12355
81. Keilberg D, Ottemann KM. How *Helicobacter pylori* senses, targets and interacts with the gastric epithelium. *Environ Microbiol.* 2016 Mar;18(3):791-806. DOI: 10.1111/1462-2920.13222
82. Debowski AW, Walton SM, Chua EG, Tay AC, Liao T, Lamichhane B, et al. *Helicobacter pylori* gene silencing *in vivo* demonstrates urease is essential for chronic infection. *PLoS Pathog.* 2017 Jun 23;13(6):e1006464. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006464
83. Jones MD, Li Y, Zamble DB. Acid-responsive activity of the *Helicobacter pylori* metalloregulator NikR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Sep 4;115(36):8966-8971. DOI: 10.1073/pnas.1808393115
84. Wen G, Deng S, Song W, Jin H, Xu J, Liu X, Xie R, Song P, Tuo B. *Helicobacter pylori* infection downregulates duodenal CFTR and SLC26A6 expressions through TGFβ signaling pathway. *BMC Microbiol.* 2018 Aug 17;18(1):87. DOI: 10.1186/s12866-018-1230-8
85. De Jesus Souza M, de Moraes JA, Da Silva VN, Helal-Neto E, Uberti AF, Scopel-Guerra A, Olivera-Severo D, Carlini CR, Barja-Fidalgo C. *Helicobacter pylori* urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells: Cellular and molecular mechanism. *Helicobacter.* 2019 Jun;24(3):e12573. DOI: 10.1111/hel.12573
86. Hathroubi S, Servetas SL, Windham I, Merrell DS, Ottemann KM. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2018 May 9;82(2):e00001-18. DOI: 10.1128/MMBR.00001-18
87. Yonezawa H, Osaki T, Hojo F, Kamiya S. Effect of *Helicobacter pylori* biofilm formation on susceptibility to amoxicillin, metronidazole and clarithromycin. *Microb Pathog.* 2019 Jul;132:100-108. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.04.030
88. Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Jun;11(6):385-99. DOI: 10.1038/nrmicro3016
89. Huang JY, Sweeney EG, Sigal M, Zhang HC, Remington SJ, Cantrell MA, Kuo CJ, Guillemin K, Amieva MR. Chemodetection and Destruction of Host Urea Allows

- Helicobacter pylori* to Locate the Epithelium. Cell Host Microbe. 2015 Aug 12;18(2):147-56. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.002
90. Johnson KS, Ottemann KM. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis *in vivo*. Curr Opin Microbiol. 2018 Feb;41:51-57. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.019
91. McGee DJ, Langford ML, Watson EL, Carter JE, Chen YT, Ottemann KM. Colonization and inflammation deficiencies in Mongolian gerbils infected by *Helicobacter pylori* chemotaxis mutants. Infect Immun. 2005 Mar;73(3):1820-7. DOI: 10.1128/IAI.73.3.1820-1827.2005
92. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 1992 Aug;37(2):123-7. DOI: 10.1099/00222615-37-2-123
93. Martínez LE, Hardcastle JM, Wang J, Pincus Z, Tsang J, Hoover TR, Bansil R, Salama NR. *Helicobacter pylori* strains vary cell shape and flagellum number to maintain robust motility in viscous environments. Mol Microbiol. 2016 Jan;99(1):88-110. DOI: 10.1111/mmi.13218
94. Gonciarz W, Walencka M, Moran AP, Hinc K, Obuchowski M, Chmiela M. Upregulation of MUC5AC production and deposition of LEWIS determinants by *Helicobacter pylori* facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection. J Biomed Sci. 2019 Mar 6;26(1):23. DOI: 10.1186/s12929-019-0515-z
95. Hamed Asl D, Naserpour Farivar T, Rahmani B, Hajmanoochehri F, Emami Razavi AN, Jahanbin B, Soleimani Dodaran M, Peymani A. The role of transferrin receptor in the *Helicobacter pylori* pathogenesis; L-ferritin as a novel marker for intestinal metaplasia. Microb Pathog. 2019 Jan;126:157-164. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.10.039
96. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. Front Cell Infect Microbiol. 2016 Nov 22;6:159. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00159
97. Bugli F, Palmieri V, Torelli R, Papi M, De Spirito M, Cacaci M, Galgano S, Masucci L, Paroni Sterbini F, Vella A, Graffeo R, Posteraro B, Sanguinetti M. *In vitro* effect of clarithromycin and alginate lyase against *Helicobacter pylori* biofilm. Biotechnol Prog. 2016 Nov;32(6):1584-1591. DOI: 10.1002/btpr.2339
98. Hathroubi S, Zerebinski J, Ottemann KM. *Helicobacter pylori* Biofilm Involves a Multigene Stress-Biased Response, Including a Structural Role for Flagella. mBio. 2018 Oct 30;9(5):e01973-18. DOI: 10.1128/mBio.01973-18
99. Seyler RW Jr, Olson JW, Maier RJ. Superoxide dismutase-deficient mutants of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization. Infect Immun. 2001 Jun;69(6):4034-40. DOI: 10.1128/IAI.69.6.4034-4040.2001
100. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed Sci. 2018 Sep 11;25(1):68. DOI: 10.1186/s12929-018-0466-9
101. Qureshi N, Li P, Gu Q. Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen? Appl Microbiol Biotechnol. 2019 Feb;103(4):1573-1588. DOI: 10.1007/s00253-018-09580-3
102. Bae SE, Choi KD, Choe J, Kim SO, Na HK, Choi JY, et al. The effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric cancer prevention in healthy asymptomatic populations. Helicobacter. 2018 Apr;23(2):e12464. DOI: 10.1111/hel.12464. Epub 2018 Jan 18. Erratum in: Helicobacter. 2019 Apr;24(2):e12564.
103. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. Microb Pathog. 2018 Apr;117:43-48. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.016
104. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World J Gastroenterol. 2019 Sep 7;25(33):4870-4884. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4870
105. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. Helicobacter. 2019 Feb;24(1):e12544. DOI: 10.1111/hel.12544
106. Ansari S, Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. Helicobacter. 2017 Aug;22(4):10.1111/hel.12386. DOI: 10.1111/hel.12386

Информация о соавторе:

Исаева Регина Алексеевна, студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Information about author:

Regina A. Isaeva, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

НОВОСТИ НАУКИ**Кишечник и мозг – как кишечные бактерии исцеляют и защищают**

Наш организм населяет множество микроорганизмов, которых в десять раз больше, чем клеток самого организма.

Автор раскрывает влияние кишечных бактерий на состояние нашего мозга и предлагает практичную пошаговую программу для улучшения экологии нашего кишечника.

Согласно результатам последних исследований, здоровье головного мозга и развитие различных его заболеваний в сильной степени зависят от того, что происходит в кишечнике человека. Пищеварительная система самым непосредственным образом связана с тем, что происходит в головном мозге. И, вероятно, самый важный аспект, от которого зависят общее хорошее самочувствие и психическое здоровье человека, – это состояние микрофлоры кишечника. Это так называемая внутренняя экология организма, включающая различные микроорганизмы, населяющие кишечник, особенно бактерии.

Практические рекомендации, приведенные в этой книге, помогут изменить внутреннюю экологию организма для увеличения числа «правильных» микроорганизмов, поддерживающих работоспособность головного мозга.

Основополагающие элементы предлагаемой автором системы: пребиотики, пробиотики, ферментированные пищевые продукты, низкоуглеводные продукты, продукты, не содержащие глютена, и здоровые жиры. Из книги вы узнаете о значении каждого из этих элементов в обеспечении здоровой микрофлоры и для функционирования головного мозга.



Кишечник и мозг: как кишечные бактерии исцеляют и защищают ваш мозг.
Д. Перлмуттер — «Манн, Иванов и Фербер (МИФ)», 2015. ISBN 978-5-00100-491-2