



DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori*

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, А.Н. Чудайкин, Л.В. Новикова

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск,
Российская Федерация

Аннотация. *Helicobacter pylori* является уникальным микроорганизмом, способным к длительной колонизации слизистой оболочки желудка, индукции воспалительного процесса, антигенной мимикрии и иммунной эвазии. Белки жгутиков, адгезины, ферменты инвазивности и агрессивности, цитотоксин-ассоциированный протеин, вакуолизирующий цитотоксин могут оказывать повреждающее действие на эпителиоциты желудка. Распознавание молекулярных паттернов *Helicobacter pylori* рецепторами клеток желудка инициирует активацию адаптерных белков, протеинкиназ и транскрипционных факторов, приводя к продукции провоспалительных цитокинов, инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, поглощению и киллингу микроорганизмов фагоцитами с презентацией антигенов лимфоцитам, при этом активность и завершенность фагоцитоза остаются на низком уровне. Активация CD8⁺, CD16⁺-лимфоцитов сопровождается цитотоксическим действием как на *Helicobacter pylori*, так и на эпителиоциты слизистой желудка. Слабая иммуногенность антигенов *Helicobacter pylori* ограничивает продукцию антихеликобактерных антител. Таким образом, активация иммунных факторов в большинстве случаев не приводит к полной элиминации патогена, но может усугублять патоморфологические изменения желудочного эпителия.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, липополисахарид, цитотоксин, иммунный ответ, интерлейкин, фагоцитоз

Участие авторов. Матвеева Л.В. — концепция обзора; Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. — сбор и анализ литературных данных, написание текста.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Подготовка обзора не имела финансовой поддержки.
Поступила 10.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori* // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 105—113. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

© Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection

L.V. Matveeva, R.H. Kapkaeva, A.N. Chudajkin, L.V. Novikova

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Abstract. *Helicobacter pylori* is a unique microorganism capable of long-term colonization of the gastric mucosa, induction of the inflammatory process, antigenic mimicry and immune evasion. Flagella proteins, adhesins, invasive and aggressive enzymes, cytotoxin-associated protein, vacuolating cytotoxin can have a damaging effect on stomach epithelial cells. Recognition of molecular patterns of *Helicobacter pylori* by stomach cell receptors initiates activation of adapter proteins, protein kinases and transcription factors, leading to the production of proinflammatory cytokines, infiltration by neutrophilic granulocytes, absorption and killing of microorganisms by phagocytes with presentation of antigens to lymphocytes, while the activity and completeness of phagocytosis remain at a low level. Activation of CD8⁺-, CD16⁺- lymphocytes is accompanied by cytotoxic effect on both *Helicobacter pylori* and epithelial cells of the gastric mucosa. Weak immunogenicity of *Helicobacter pylori* antigens limits the production of anti-*Helicobacter* antibodies. Thus, activation of immune factors, in most cases, does not lead to complete elimination of the pathogen, but can aggravate the pathomorphological changes of the gastric epithelium.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenicity factors, lipopolysaccharide, cytotoxin, immune response, interleukin, phagocytosis

Author Contributions. Matveeva L.V.— concept of the review; Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V.— collection and analysis of literary data, writing the text.

Funding information. The review was not financially supported.

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

Received 10.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V.

Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 105—113. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-113

Ультраструктура *Helicobacter pylori*

Хеликобактерии являются мелкими неспорообразующими грамотрицательными подвижными микроорганизмами. Форма клеток обычно имеет вид спирально или S-образно изогнутых палочек с закругленными концами, в неблагоприятных условиях может становиться кокковидной. Жгутики, как правило, расположены пучком на одном полюсе клетки, основой их являются структурные белки: флагеллин (FlaA, FlaB), мембранный белок HpaA (*Helicobacter pylori* adhesion) [1—3]. Снаружи бактерии покрывает гликокаликс — гликопротеидный полианионный гель, защищающий от действия же-

лудочного сока, антибактериальных препаратов, участвующий в адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки желудка (СОЖ) [4]. В наружном слое клеточной стенки бактерий содержатся липополисахарид (ЛПС) и белки — специализированные адгезины (*Helicobacter* outer membrane proteins, НОР), включающие белки BabA, SabA, AlpA/B, HopZ и OipA [1, 5].

Физиология *Helicobacter pylori*

Helicobacter (H.) pylori является микроаэрофильным микроорганизмом. Жгутики обеспечивают активное движение бактерий в густой пристеночной слизи и способствуют адгезии и быстрой колониза-

ции на СОЖ. Мембранный белок НраА — фибриллярный гемагглютинин, связывающий N-ацетилнейраминиллактозу, также участвует в прикреплении к желудочному эпителию [6].

В кислой среде желудка *H. pylori* активно синтезирует уреазу, формамидазу, аргиназу, расщепляющие субстраты с образованием аммиака, нейтрализующим соляную кислоту вокруг бактерий [1]. Уреаза *H. pylori* является несекретируемым цитоплазматическим Ni²⁺-содержащим белком, регулирующим внутреннюю концентрацию протонов H⁺ посредством повышения рН в периплазме [1, 7]. *H. pylori* способны при аутолизе части бактерий адсорбировать уреазу на поверхности выживших, создавая внеклеточную фракцию фермента [8]. Повышение рН пристеночной слизи способствует снижению ее вязкости и разжижению, облегчая движение *H. pylori* и колонизацию СОЖ [1, 9, 10].

Сохранению *H. pylori* в неблагоприятных условиях желудочного биотопа и персистенции способствуют выделение бактерией факторов патогенности, относительно низкая иммуногенность антигенов, в частности ЛПС клеточной стенки [11].

Факторы патогенности *Helicobacter pylori*

Известно [1—6, 8—11], что *H. pylori* продуцируют в процессе жизнедеятельности белки-адгезины, ферменты инвазивности (щелочная фосфатаза, глюкофосфатаза, протеаза, муциназа, фосфолипаза, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты) и агрессивности (уреаза, формамидаза, аргиназа, каталаза, супероксиддисмутаза, γ -глутамилтранспептидаза), токсины (гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитотоксин-ассоциированный протеин (CagA)), выделяет при гибели эндотоксин.

***Helicobacter pylori* и фагоцитоз**

Установлено [12], что *H. pylori*-инфицированные эпителиоциты секретируют интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, туморнекротизирующий фактор (TNF) α , инициируя активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета, при этом продукция IL-1 β в 4 раза превышает уровень IL-8, резко снижающийся в течение суток после инфицирования. Уменьшение индуцированной *H. pylori* повышенной

секреции IL-8 может быть обусловлено модуляцией иммунного ответа путем продукции противовоспалительных факторов, способствуя хронизации гастритического процесса.

Показано [13], что взаимодействие AlpA/B *H. pylori* с эпителиоцитами СОЖ стимулирует запуск провоспалительного сигнального каскада с секрецией IL-6 и IL-8.

Установлено, что белок outer inflammatory protein A (OipA) *H. pylori* при прямом контакте с эпителиоцитами индуцирует секрецию IL-8 за счет усиления транскрипции цитокина активаторным протеином (AP)-1 и ядерным фактором NF- κ B [14] и, как следствие, способствует инфильтрации СОЖ нейтрофильными гранулоцитами [15]. Кроме того, показано [14], что белок OipA подавляет секрецию IL-10 и созревание дендритных клеток, создавая условия для персистенции *H. pylori*.

Имеются данные [16], что CagA *H. pylori* может активировать NF- κ B, приводя к секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов.

При взаимодействии мурамилдипептида с внутриклеточными NOD (nucleotide-oligomerization domain) подобными паттернраспознающими рецепторами (NLRC1, NLRC2) в цитозоле эпителиоцитов СОЖ активируются киназы, AP-1, NF- κ B с продукцией ранних провоспалительных IL, TNF α , металлопротеиназ [17—19], индукцией хемотаксиса нейтрофилов, а затем и моноцитов, лимфоцитов в СОЖ.

Цитоплазматический белок, активирующий нейтрофилы (neutrophil-activating protein, NAP), индуцирует секрецию эпителиоцитами IL-8, обуславливает развитие нейтрофильной инфильтрации СОЖ с выделением кислородных радикалов и энзимов, провоспалительных цитокинов [20]. NAP стимулирует экспрессию нейтрофилами CD11b/CD18, которые облегчают ICAM (Intercellular adhesion molecule)-1-зависимую адгезию нейтрофилов к эндотелию и их экстравазацию [21] с последующей дегрануляцией тучных клеток и выделением гистамина, увеличивающего сосудистую проницаемость и миграцию в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов.

VasA нарушает функциональную активность эндосом и лизосом, ингибирует клеточную пролиферацию, повреждает митохондрии [22], приводит к вакуолизации, разрыву клеточной мембраны и гибели эпителиоцитов СОЖ [23], инициируя секрецию провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α .

γ -глутамилтранспептидаза *H. pylori* активирует NF- κ B, стимулирует синтез IL-8, образование H₂O₂ эпителиоцитами [24], способствует персистенции в дендритных клетках [25].

Несмотря на интенсивное привлечение в СОЖ нейтрофильных гранулоцитов, активность и завершенность фагоцитоза при инфекции *H. pylori* остаются на низком уровне, чему способствует ряд факторов патогенности. Так, NH₃, образующийся под влиянием уреазы, может повреждать мембраны фагоцитов. Собственно уреазы способна оказывать прямое ингибирующее действие на фагоцитоз. Гемагглютинины тормозят процессы адгезии, препятствуя поглощению бактерий фагоцитами [4]. Продукция каталазы и супероксиддисмутазы приводит к нейтрализации кислородных радикалов в фагосомах, блокируя внутриклеточное переваривание микроорганизмов.

***Helicobacter pylori* и гуморальный иммунитет**

Белки — флагеллины жгутиков *H. pylori* являются первичными мишенями в гуморальном иммунном ответе после инфицирования и индуцируют синтез антител [26].

В боковых О-полисахаридных цепях ЛПС клеточной стенки *H. pylori* имеются Льюис-подобные лиганды, аналогичные антигенам системы Льюис АВО групп крови человека. Структура Льюис-подобных антигенов может варьировать в динамике инфекционного процесса, имитируя Льюис-фенотип желудочного эпителия, подобная антигенная мимикрия способствует сохранению бактерий [27]. В свою очередь, при длительной персистенции *H. pylori* могут синтезироваться антитела, перекрестно реагирующие с β -субъединицей протонной помпы (H⁺-, K⁺-АТФаза), способствующие атрофии СОЖ [28, 29].

CagA характеризуется как основной источник трансформации эпителиоцитов: приводит к на-

рушению межклеточных контактов, полярности и повреждению цитоскелета, стимулирует активность париетальных клеток [30]. CagA инициирует выработку не способного связывать комплемент секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [31] при угнетении синтеза эпителиоцитами секреторного компонента, тем самым блокируя сборку полимера и защищая бактерии от иммунных воздействий.

Гуморальный иммунный ответ при инфекции *H. pylori* имеет несколько фаз. Первичный иммунный ответ при проникновении *H. pylori* в СОЖ сопровождается синтезом Ig M. Вторая фаза характеризуется выработкой плазмочитами собственной пластинки СОЖ Ig A. Нарушение сборки полимера sIgA при диспластических изменениях эпителиальных клеток вызывает персистирование *H. pylori*. Далее идет переключение плазмочитов на синтез Ig G. Третья фаза возникает при неэффективности первых двух фаз, после того как антигены *H. pylori* попадают в кровь и при соединении с антителами образуют циркулирующие иммунные комплексы. В четвертой фазе присоединяются комплементзависимые реакции. При дальнейшей персистенции *H. pylori* усиливается синтез цитокинов, содержание которых зависит от их поступления в кровотоки и участия системных иммунных реакций в воспалительном ответе. В заключительной пятой фазе может формироваться аутоиммунная деструкция СОЖ [32].

В силу низкой иммуногенности антигенов *H. pylori* не образуется адекватный уровень антихеликобактерных антител. Кроме этого, важной является способность внеклеточной уреазы, адсорбированной на поверхности бактерий, связывать антитела и в составе иммунного комплекса удаляться с поверхности, защищая *H. pylori* от лизиса [8].

***Helicobacter pylori* и клеточный иммунитет**

Связывание НраА с толл-подобными рецепторами (TLR2) естественных киллерных клеток индуцирует секрецию интерферона (IFN)- γ [33]. Белок ОipА также способен индуцировать секрецию Т-клетками IFN γ и опосредует девиацию в сторону Т-хелперов (Th) 1 типа [34].

NAP может проходить через эпителий СОЖ и эндотелий капилляров, стимулировать нейтрофи-

лы и моноциты к секреции IL-12 и IL-23 [20, 35], индуцирующих синтез IFN γ Т-клетками и развитие Th1-ответа [1].

Показано [16], что CagA⁺-штаммы *H. pylori* вызывают преимущественное повышение CD4⁺-лимфоцитов в очаге воспаления, а протеосомальная деградация VacA и CagA запускает цитотоксические реакции [36]. При инфицировании *H. pylori* отмечается индукция Th1-ответа с последующей активацией цитотоксических лимфоцитов в виде выраженной экспансии CD8⁺Tbet⁺-клеток, коррелирующей с повышенной секрецией IFN γ , накоплением гранзимов А, В, перфорина, экспрессией CD16 [37]. В исследовании N. Vagheri et al. [38] количество CD4⁺Т-клеток не зависело от VacA и белка OipA, но положительно коррелировано с CagA, напротив, количество Foxp3⁺Т-клеток зависело от VacA и OipA, но не зависело от Cag A.

У инфицированных *H. pylori* лиц относительно неинфицированных в ответ на субъединицу В уреазы, HpaA, презентруемые В-лимфоцитами и дендритными клетками, отмечена значимо большая пролиферация CD8⁺-клеток памяти [39].

Выявлено [40], что лимфоциты в воспаленной СОЖ экспрессируют обильно CCR5, численность CCR5⁺-клеток (в основном CD8⁺- и частично CD4⁺Т-клетки) положительно коррелирует со степенью нейтрофильной инфильтрации. RANTES/CCL5 (лиганд CCR5) в основном локализован в мембраносвязанных гранулах с перфорином.

Заключение

Распознавание молекулярных паттернов *H. pylori* рецепторами клеток СОЖ инициирует активацию адаптерных белков, протеинкиназ и транскрипционных факторов, приводя к продукции провоспалительных цитокинов, инфильтрации СОЖ нейтрофильными гранулоцитами, поглощению и киллингу микроорганизмов фагоцитами с презентацией антигенов лимфоцитам, при этом активность и завершенность фагоцитоза остаются на низком уровне. Эндосомальная и протеосомальная деградация бактерий индуцирует преимущественно Th1-ответ и активацию CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитов с последующим прямым цитотоксическим действи-

ем как на *H. pylori*, так и на эпителиоциты СОЖ. В свою очередь, из-за слабой иммуногенности антигенов *H. pylori* не образуется адекватный уровень антихеликобактерных антител.

Таким образом, совокупность факторов патогенности и специфический антигенный профиль способствуют длительной персистенции *H. pylori* в неблагоприятных условиях желудочного биотопа и иммунной эвазии. Активация иммунных факторов, в большинстве случаев, не приводит к полной элиминации патогена, но может усугублять патоморфологические изменения желудочного эпителия.

Библиографический список

1. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. № 3. С. 273—283. doi: 10.15789/2220—7619—2018—3—273—283
2. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori* // Current Microbiology. 2017. Vol. 74(7). P. 863—869. doi: 10.1007/s00284—017—1256—4
3. Radin J.N., Gaddy J.A., González-Rivera C., Loh J.T., Scott Algood H.M., Cover T.L. Flagellar Localization of a *Helicobacter pylori* Autotransporter Protein // mBio. 2013. Vol. 4(2). P. e00613—12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00613—12>.
4. Шкутин В.А., Шпурна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 2. С. 128—145.
5. 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. P. 28. doi: 10.1186/1478—811X-9—28
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. P. 920—926. doi: 10.1128/IAI.74.2.920—926.2006
7. Joo J.S., Park K.C., Song J.Y., Kim D.H., Lee K.J., Kwon Y.C., et al. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori* // Helicobacter. 2010. Vol. 15. no. 4. P. 295—302. doi: 10.1111/j.1523—5378.2010.00767.x
8. Mine T., Muraoka H., Saika T., Kobayashi I. Characteristics of a clinical isolate of ureasenegative *Helicobacter pylori* and its ability to induce gastric ulcers in Mongolian

- gerbils // *Helicobacter*. 2005. Vol. 10(2). P. 125—131. DOI: 10.1111/j.1523—5378.2005.00300.x
9. *Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Keates S., Ghiran I., Kelly C.P., et al. Helicobacter pylori moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. no. 34. P. 14321—14326. doi: 10.1073/pnas.0903438106*
 10. *Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., et al. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition // Biomacromolecules. 2007. Vol. 8. no. 5. P. 1580—1586. doi: 10.1021/bm0609691*
 11. *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. P. 3006—3011.*
 12. *Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E., Zhao Y., Nilsson C, Seguin D., et al. Gastric mucosal recognition of Helicobacter pylori is independent of Toll-like receptor 4 // J. Infect. Dis. 2003. Vol. 187. no. 5. P. 829—836. DOI: 10.1086/367896*
 13. *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. P. 375—379. doi: 10.1099/jmm.0.45551—0*
 14. *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. P. 414—424. doi: 10.1053/gast.2002.34781*
 15. *Tabassam F.H., Graham D.Y., Yamaoka Y. OipA plays a role in Helicobacter pylori-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal reorganization // Cell. Microbiol. 2008. Vol. 10. no. 4. P. 1008—1020. doi: 10.1111/j.1462—5822.2007.01104.x*
 16. *Kido M., Watanabe N., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Maruoka R., et al. Dual roles of CagA protein in Helicobacter pylori-induced chronic gastritis in mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011. Vol. 412. no. 2. P. 266—272. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.081*
 17. *Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology // Frontiers in Immunology. 2013. Vol. 4. P. 248.*
 18. *Матвеева Л.В. Механизмы индукции клеточной цитотоксичности при воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 6. С. 673—682. doi: 10.15789/1563—0625—2017—6—673—682*
 19. *Viala J., Chaput C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the Helicobacter pylori cag pathogenicity island // Nat. Immunol. 2004. Vol. 5. no. 11. P. 1166—1174. doi: 10.1038/ni1131*
 20. *Amedei A., Cappon A., Codolo G., Cabrelle A., Polenghi A., Benagiano M., et al. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. no. 4. P. 1092—1101. doi: 10.1172/JCI27177*
 21. *Морозов И.А. Helicobacter pylori и воспалительные процессы в желудке // Альманах клинической медицины. 2006. Т. 14. С. 72—78.*
 22. *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. P. S178—S181. doi: 10.1016/S1590—8658(00)80271—6*
 23. *Cover T.L., Blanke S.R. Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality // Nat. Rev. Microbiol. 2005. Vol. 3. no. 4. P. 320—332. doi: 10.1038/nrmicro1095*
 24. *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. P. 564—573. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050*
 25. *Oertli M., Noben M., Engler D.B., Semper R.P., Reuter S., Maxeiner J., et al. Helicobacter pylori γ-glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110(8). P. 3047—3052. doi: 10.1073/pnas.1211248110*
 26. *Tang R.X., Luo D.J., Sun A.H., Yan J. Diversity of Helicobacter pylori isolates in expression of antibodies // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14(30). P. 4816—4822. doi: 10.3748/wjg.14.4816*
 27. *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. P. 3061—3072. doi: 10.1084/jem.20090683*
 28. *Monteiro M.A., St Michael F., Rasko D.A., Taylor D.E., Conlan J.W., Chan K.H., et al. 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. P. 449—459. doi: 10.1139/bcb-79—4—449*
 29. *Moran A.P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen Helicobacter pylori // Carbohydr. Res. 2008. Vol. 343. no. 12. P. 1952—1965. doi: 10.1016/j.carres.2007.12.012*

30. Wessler S., Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori* // *Trends Microbiol.* 2008. Vol. 16. no. 8. P. 397—405. doi: 10.1016/j.tim.2008.05.005
31. Iunusova A.I., Litvinova I.S., Karpenok P.A., Tohidpour A. The Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) of *Helicobacter pylori*: the Paradigm of an Oncogenic Virulence Factor // *J. Sib. Fed. Univ. Biol.* 2018. Vol. 11(1). P. 4—15. doi: 10.17516/1997—1389—0015.
32. Hosoda K., Shimomura H., Hayashi S, Yokota K., Hirai Y. Steroid hormones as bactericidal agents to *Helicobacter pylori* // *FEMS microbiology letters.* 2011. Vol. 318(1). P. 68—75. doi: 10.1111/j.1574—6968.2011.02239.x
33. Lindgren A., Pavlovic V., Flach C.F., Sjöling A., Lundin S. Interferon-gamma secretion is induced in IL-12 stimulated human NK cells by recognition of *Helicobacter pylori* or TLR2 ligands // *Innate Immunity.* 2011. Vol. 17. no. 2. P. 191—203. doi: 10.1177/1753425909357970
34. Rieder G., Fischer W., Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules // *Cur. Opin. Microbiol.* 2005. Vol. 8(1). P. 67—73. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.004
35. 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. P. 1186—1192. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.020
36. Kim I.J., Blanke S.R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012. no. 2. P. 37. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037
37. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson N., Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection // *Gut Microbes.* 2014. Vol. 5. no. 3. P. 357—362. doi: 10.4161/gmic.28899
38. Bagheri N., Shirzad H., Elahi S., Azadegan-Dehkordi F., Rahimian G., Shafiqh M., et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection // *Microbial Pathogenesis.* 2017. P. 165—175. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.040
39. Azem J., Svennerholm A.M., Lundin B.S. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺T cells from *H. pylori*-infected individuals // *Clinical Immunology.* 2006. Vol. 118. P. 284—291. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.011
40. Ohtani N., Ohtani H., Nakayama T., Naganuma H., Sato E., Imai T., et al. Infiltration of CD8⁺T cells containing RANTES/CCL5⁺cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis // *Laboratory investigation.* 2004. Vol. 84. no. 3. P. 368—375. doi: 10.1038/labinvest.3700039

References

- 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. 8(3): 273—83. doi: 10.15789/2220—7619—2018—3—273—283
- Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology.* 2017. 74(7):863—9. doi: 10.1007/s00284—017—1256—4
- Radin J.N., Gaddy J.A., González-Rivera C., Loh J.T., Scott Algood H.M., Cover T.L. Flagellar Localization of a *Helicobacter pylori* Autotransporter Protein. *mBio.* 2013. 4(2): e00613—12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00613—12>
- Schkitin V.A., Schpirna A.I., Starovoytov G.N. Role of *Helicobacter pylori* in Human Pathology. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2002. 4(2): 128—45.
- Backert S., Clyne M., Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori*. *Cell Commun. Signal.* 2011. 9: 28. doi: 10.1186/1478—811X-9—28
- 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. (2): 920—6. doi: 10.1128/IAI.74.2.920—926.2006
- Joo J.S., Park K.C., Song J.Y., Kim D.H., Lee K.J., Kwon Y.C., et al. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2010. 15. (4): 295—302. doi: 10.1111/j.1523—5378.2010.00767.x
- Mine T., Muraoka H., Saika T., Kobayashi I. Characteristics of a clinical isolate of ureasenegative *Helicobacter pylori* and its ability to induce gastric ulcers in Mongolian gerbils. *Helicobacter.* 2005. Vol. 10(2):125—31. DOI: 10.1111/j.1523—5378.2005.00300.x
- Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Keates S., Ghiran I., Kelly C.P., et al. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106. (34): 14321—6. doi: 10.1073/pnas.0903438106
- Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., et al. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules.* 2007. 8(5): 1580—6. doi: 10.1021/bm0609691
- 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. 66(6): 3006—11.
12. Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E., Zhao Y., Nilsson C., Seguin D., et al. Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4. *J. Infect. Dis.* 2003. 187(5): 829—36. DOI: 10.1086/367896
 13. 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. 53 (5): 375—79. doi: 10.1099/jmm.0.45551—0
 14. 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. 123(2): 414—24. doi: 10.1053/gast.2002.34781
 15. Tabassam F.H., Graham D.Y., Yamaoka Y. OipA plays a role in *Helicobacter pylori*-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal reorganization. *Cell. Microbiol.* 2008. 10(4): 1008—20. doi: 10.1111/j.1462—5822.2007.01104.x
 16. Kido M., Watanabe N., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Maruoka R., et al. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. 412(2): 266—272. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.081
 17. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V., Kumar H. Sweeten PAMPs: role of sugar complexed PAMPs in innate immunity and vaccine biology. *Frontiers in Immunology.* 2013. 4: 248.
 18. Matveeva L.V. Mechanisms of cellular cytotoxicity induction in gastric mucosal inflammation. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2017. 19 (6): 673—682. doi: 10.15789/1563—0625—2017—6—673—682
 19. Viala J., Chaput C., Boneca I.G., Cardona A., Girardin S.E., Moran A.P., et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat. Immunol.* 2004. 5(11): 1166—74. doi: 10.1038/ni1131
 20. Amedei A., Cappon A., Codolo G., Cabrelle A., Polenghi A., Benaglio M., et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J. Clin. Invest.* 2006. 116. 4: 1092—1101. doi: 10.1172/JCI27177
 21. Morozov I.A. *Helicobacter pylori* and inflammatory processes in the stomach. *Almanac of clinical medicine.* 2006. 14: 72—8.
 22. Ricci V., Sommi P., Romano M. The vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*: a few answers, many questions. *Digest. Liver Dis.* 2000. 32. Suppl. 3. P. S178—S181. doi: 10.1016/S1590—8658(00)80271—6
 23. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. 3(4):320—32. doi: 10.1038/nrmicro1095
 24. 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. 139(2): 564—73. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.050
 25. Oertli M., Noben M., Engler D.B., Semper R.P., Reuter S., Maxeiner J., et al. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013.110(8): 3047—52. doi: 10.1073/pnas.1211248110
 26. Tang R.X., Luo D.J., Sun A.H., Yan J. Diversity of *Helicobacter pylori* isolates in expression of antibodies // *World J. Gastroenterol.* 2008. 14(30): 4816—22. doi: 10.3748/wjg.14.4816
 27. 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.* 2009.206(3):3061—72. doi: 10.1084/jem.20090683
 28. Monteiro M.A., St Michael F., Rasko D.A., Taylor D.E., Conlan J.W., Chan K.H., et al. *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. 79(4): 449—59. doi: 10.1139/bcb-79—4—449
 29. Moran A.P. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr. Res.* 2008. 343(12): 1952—65. doi: 10.1016/j.carres.2007.12.012
 30. Wessler S., Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol.* 2008. 16(8): 397—405. doi: 10.1016/j.tim.2008.05.005
 31. Iunusova A.I., Litvinova I.S., Karpenok P.A., Tohidpour A. The Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) of *Helicobacter pylori*: the Paradigm of an Oncogenic Virulence Factor. *J. Sib. Fed. Univ. Biol.* 2018. 11(1):4—15. doi: 10.17516/1997—1389—0015.
 32. Hosoda K., Shimomura H., Hayashi S, Yokota K., Hirai Y. Steroid hormones as bactericidal agents to *Helicobacter pylori*. *FEMS microbiology letters.* 2011. 318(1): 68—75. doi: 10.1111/j.1574—6968.2011.02239.x
 33. Lindgren A., Pavlovic V., Flach C.F., Sjöling A., Lundin S. Interferon-gamma secretion is induced in IL-12 stimulated human NK cells by recognition of *Helicobacter pylori* or TLR2 ligands. *Innate Immunity.* 2011.17 (2):191—203. doi: 10.1177/1753425909357970

34. Rieder G., Fischer W., Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules. *Cur. Opin. Microbiol.* 2005. 8(1):67—73. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.004
35. De Bernard M., D'Elios M.M. The immune modulating activity of the *Helicobacter pylori* HP-NAP: Friend or foe? *Toxicon.* 2010. 56 (7): 1186—11. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.020
36. Kim I.J., Blanke S.R. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012. 2: 37—40.. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037
37. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson N., Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes.* 2014. 5 (3): 357—62. doi: 10.4161/gmic.28899
38. Bagheri N., Shirzad H., Elahi S., Azadegan-Dehkordi F., Rahimian G., Shafiq M., et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection. *Microbial Pathogenesis.* 2017. 6:165—75. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.040
39. Azem J., Svennerholm A.M., Lundin B.S. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺T cells from *H. pylori*-infected individuals. *Clinical Immunology.* 2006.118: 284—91. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.011
40. Ohtani N., Ohtani H., Nakayama T., Naganuma H., Sato E., Imai T., et al. Infiltration of CD8⁺T cells containing RANTES/CCL5⁺cytoplasmic granules in actively inflammatory lesions of human chronic gastritis. *Laboratory investigation.* 2004. 84(3): 368—75. doi: 10.1038/labinvest.3700039

Ответственный за переписку: Любовь Васильевна Матвеева, д. м. н., доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва». 430032, ул. Ульянова, д. 26, Саранск, Россия.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Матвеева Л.В. ORCID: 0000—0001—9342—3157, SPIN-код: 6017—0118
Капкаева Р.Х. ORCID: 0000—0003—2710—5569, SPIN-код: 5044—1253
Чудайкин А.Н. ORCID: 0000—0002—0197—4574
Новикова Л.В. ORCID: 0000—0001—8279—7495, SPIN-код: 5575—3619

Corresponding Author: Matveeva Ljubov Vasiljevna, M.D., associate Professor, Professor of the Department of immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute of National Research Mordovia State University. 430032, Ulyanov str., 26, Saransk, Russian Federation.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

ORCID: 0000—0001—9342—3157
Карпаева Р.Х.: ORCID: 0000—0003—2710—5569
Чудайкин А.Н.: ORCID: 0000—0002—0197—4574
Novikova L.V.: ORCID: 0000—0001—8279—7495