

УДК: 616.33–002.44–022:579.835.12

О.В. Костюк

ФАКТОРИ ПАТОГЕННОСТІ *H. PYLORI*: ГЕНОТИПОВІ ОСНОВИ ТА ФЕНОТИПОВІ ПРОЯВИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Helicobacter pylori має широкий спектр факторів патогенності та різноманітний вплив на організм людини. В огляді розглянуто основні фактори патогенності *Helicobacter pylori*: ферменти патогенності, адгезини, *VacA* токсин та *CagA* протеїн. Наведено сучасні дані про механізм дії, генотипові основи та значення у патогенезі захворювань.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, уреаза, *VacA* токсин, *CagA* протеїн.

Як відомо, роль *H. pylori* як безумовного патогену доведена давно і переконливо. Але останнім часом з'явилися повідомлення, що вроджений та набутий імунний захист організму господаря сумісно з факторами середовища шлунка стимулюють високу швидкість геномної мінливості *H. pylori* [6]. Таким чином, цей збудник активно еволюціонує, пристосовуючись до свого хазяїна.

Це підтверджується дослідженнями, які вказують на те, що *H. pylori* є особливим патогеном, який може бути не тільки паразитом, але і членом нормальної мікрофлори людського організму, та здатен іноді навіть зменшувати ризик пухлин стравоходу [3].

У зв'язку з цим особливу цікавість викликають фактори патогенності *H. pylori* та їх генетичні детермінанти.

Один із найбільш вивчених факторів патогенності — фермент уреази, який являє собою нікель-вмісний гексадимер. У її генному кластері виявлено сім генів: *ure A*, *ure B* (кодують структурні субодиниці уреази), *ure F*, *ure G*, *ure E*, *ure H* (кодують додаткові білки, необхідні для зібрання та включення іонів нікелю), *ure I* (кодує канал уреази для H^+ та ϵ , по суті, транспортною системою для переміщення сечовини в цитоплазму бактерій). Канал *ure I* відкривається при низькому рН та закриває проникнення сечовини при нейтральному рН. Гени *ure A/B* формують мембранний комплекс з *ure I* [2].

На відміну від інших бактерій, котрі також утворюють уреазу (наприклад, кишкової палички, протей, клебсієли), у *H. pylori* уреаза знаходиться не лише у цитоплазмі, але й на поверхні клітин.

К.А. Eaton та колеги в експерименті показали, що уреазонегативні мутантні штами *H. pylori* не колонізували організм гнотобіотичних поросят, яким попередньо були введені інгібітори протонної помпи, що призводили до нейтралізації рН у шлунку. Вихідні уреазоактивні штами викликали гастрит, який було підтверджено гістологічно. Ці дослідження показують, що роль уреази в колонізації шлунку виходить за межі захисту від низького рН [15].

Будучи сильним імуногеном, уреаза приваблює моноцити та лейкоцити, для котрих одна із субодиниць уреази (*ureB*) є сильним фактором хемотаксису. Моноцити та лейкоцити, в свою чергу, виділяють цитокіни та продукують вільні радикали, пошкоджуючи епітелій. Окрім того, аміак, що утворюється під впливом уреази, з'єднується з соляною кислотою, утворюючи цитотоксичні продукти — гідроксиамін, монохлорамін, котрі безпосередньо пошкоджують слизову оболонку.

Нещодавно виявлена нова функція уреази — залежність регуляції індукцибельної синтетази оксиду азоту від експресії *ure A*, що дозволило висунути гіпотезу про те, що уреаза є не лише необхідним компонентом для продукції аміаку, але й приймає участь в регулюванні процесу запалення [13].

Важливим для розуміння патогенезу захворювань, викликаних *H. pylori*, є вивчення факторів колонізації. Зокрема, завдяки вираженій рухливості, що обумовлена джгутиками, розташованими на одному з полюсів бактерії та “гель-динамічній” структурі (S-подібна форма) *H. pylori* легко проходить слизовий бар'єр, досягає поверхні епітеліальних клітин, де рН становить вже близько 4 (порівняно з 1–3 в просвіті шлунка). Окрім того, мікроб “озброєний” такими ферментами як протеаза, муциназа, фосфоліпаза, що руйнують захисний слизовий бар'єр шлунка та впливають на мембрани клітин шлункового епітелію. Фосфоліпази бактерій пошкоджують фосфоліпідні шари клітинної оболонки епітеліоцитів. При цьому клітинна мембрана переходить із гідрофобного стану

© О.В. Костюк

в гідрофільний. Це знижує резистентність клітин до соляної кислоти [1].

Більшість *H. pylori* при колонізації організму знаходяться у вільному стані, але близько 20% приєднуються до епітеліальних клітин шлунка.

Адгезія до епітеліальних клітин є дуже важливим етапом колонізації організму. Саме вона протидіє вимиванню бактерій шлунковим соком, перистальтиці шлунка, є необхідною умовою реалізації патогенного потенціалу бактерій [35]. Антибіотикорезистентність адгезованих бактерій зростає від 100 до 1000 разів, порівняно з неадгезованими [33]. Адгезія відбувається за рахунок взаємодії лігандів *H. pylori* з відповідними рецепторами шлункового епітелію.

У *H. pylori* виявлено декілька адгезинів, що визначають вибір господаря. Серед них найбільш вивчені білки *bab* (*blood-group associated binding adhesio*). *BabA* — антиген, що зв'язаний із мембраною, кодується штам-селективним геном *babA1*, котрий зв'язується з антигеном групи крові Le(b), що присутній на мембрані клітин епітелію шлунка. Як було показано, цьому сприяє структура Le(b) глікоформ муцину. Різноманіттям глікоформ муцину можна пояснити різну сприйнятливість людей до *H. pylori* [2]. В якості рецепторів адгезини *H. pylori* використовують залишки сіалових кислот, гліколіпіди, фосфоліпіди, фукозу Люїс-подібних антигенів. Окрім того, мікроби також можуть прилипати до біополімерів сполучної тканини (колагену, ламініну, вітронектину).

За останні роки в організмі людини ідентифіковано декілька нових рецепторів для *H. pylori*. Зокрема, до них можна віднести антиген сіатил-Le(x), який виявляється в пухлинах та при дисплазії шлунка. Таким чином, було підтверджено положення, що адгезія *H. pylori* відіграє роль в розвитку пухлин шлунка [26].

Важливим фактором патогенності *H. pylori* є токсиноутворення. Одним з токсинів є *VacA* (вакуолізуючий) токсин. Його виділяють близько 50% клінічних ізолятів. Він відіграє важливу роль в патогенезі виразкової хвороби шлунка та раку шлунка [9]. Хоча *VacA* не є обов'язковим для росту *H. pylori in vitro*, цей токсин є важливим фактором колонізації шлункового епітелію, що підтверджено N.R. Salama та іншими в експерименті на мишачих моделях [42].

VacA — це унікальний білок, не схожий на інші мікробні токсини чи еукаріотичні протеїни. Він впливає на різні клітини, в тому числі епітеліальні клітини шлунка, антигенпрезентуючі клітини, небезпечні клітини, лімфоцити [46]. Значна частина

секретованого токсину не виділяється в зовнішнє середовище, а залишається зв'язаною із зовнішньою мембраною *H. pylori* [27].

Вакуолізуючий токсин має широкий спектр біологічної активності: формування аніонних мембранних каналів, порушення ендосомально-лізосомальної активності, вплив на клітинні сигнальні шляхи, індукція апоптозу та імунна модуляція.

Хоча всі штами мають функціональний *vacA* ген, серед них спостерігаються значні відхилення у вакуолізуючій активності. Це відбувається завдяки гетерогенності послідовностей сигнальної (s) та середньої (m) ділянок та, нещодавно відкритої, проміжної (i) ділянки в гені. Кожна з них може бути 2 типів. Сигнальна послідовність кодує сигнальний білок (p33). Генотип *s1* продукує сигнальний білок, що містить більше гідрофобних амінокислот біля місця розщеплення, ніж білок генотипу *s2*. Внаслідок цього, цей білок легше проникає всередину мембрани господаря. Середня ділянка відповідає за синтез р58 рецепторного домену, причому клітини, що мають *m1* генотип здатні взаємодіяти з більш широким спектром клітин хазяїна, ніж клітини із *m2* генотипом. Це пояснює високу вакуолізуючу активність у *s1/m1* генотипів, середню у *s1/m2* та відсутність такої у *s2/m2* генотипів [4]. Проміжна ділянка, що знаходиться між s та m ділянками вважається кращим маркером тяжкості захворювання, ніж її сусідки. Натепер ідентифіковано три типи цього регіону [14]. Перший тип вважається найбільш пов'язаним з високою цитотоксичністю та тяжкістю захворювань [4]. Штами, що містять комбінацію *s1, i1, m1* алелей пов'язані з найбільш тяжкими захворюваннями [17]. Цей зв'язок може реалізовуватись за рахунок підвищеної здатності формування аніонних каналів, вакуолізуючої активності та широкого клітинного тропізму *s1/i1/m1* генотипів. Проте він реєструється лише в західних країнах, та відсутній серед східно-азійської популяції [50]. Оскільки *vacA s1/m1* тісно пов'язаний з *sagA+* генотипом, цей фактор не може розглядатися окремо як маркер тяжкості захворювання [17].

Навіть у одного пацієнта експресія *VacA* токсину може відрізнитися з часом, завдяки швидкій еволюції бактерій, яка постійно адаптує активність реалізації власного геному до полегшеної персистенції в організмі. Зміна ступеня токсичності, на думку деяких вчених, може частково пояснити загоєння виразок чи загострення виразкової хвороби [19].

Результати багатьох досліджень, проведених за останні роки, показали, що *VacA* здатен зв'язуватися з багатьма рецепторами в різних

клітинах хазяїна [46]. Для епітеліальних клітин було ідентифіковано рецептори RPTP α та RPTP β . RPTP α є рецепторо-подібним протеїном тирозин фосфатази, що забезпечує взаємодію *VacA* з культурами клітин *G401* (ниркові пухлинні клітини людини) та *AGS* (клітини аденокарциноми) [29]. Рецептор RPTP β дає можливість *VacA* взаємодіяти з клітинами карциноми шлунка AZ-521 [18]. Коли кількість RPTP β в деяких клітинних лініях штучно збільшували, токсичність *VacA* також зростала. [37]. Значення цього рецептора було продемонстровано *in vivo* на мишах, нокаутних за RPTP β . Миші без цього рецептора були стійкими до *VacA* ульцерації [34]. Нещодавно був ідентифікований ще один рецептор — сфінгомієлін [23]. Нарешті, *VacA* може приєднуватись до *LFA-1* рецептору Т клітин [31]. *LFA-1* (функціональний лімфоцитарний антиген 1 типу) відомий як інтегрин CD18/CD11a. Такий широкий набір рецепторів до *VacA* може пояснити різноманітність його функцій.

Сучасна модель формування вакуолей ґрунтується на властивості *VacA* вбудовуватися в мембрану епітеліальних клітин та формувати аніон-селективні канали, що призводить до осмотичної нестійкості фагосом та їх набухання. Окрім цього, основного ефекту, *VacA* також здатен проникати в цитозоль, накопичуватися у внутрішній мембрані мітохондрій, активувати внутрішні канали мітохондрій, що зменшує їх мембранний потенціал, призводячи до індукції апоптозу через вихід цитохрому с. Проапоптичний ефект токсину залежить від типу клітин. Більшість дослідників вважають, що він обмежується шлунковими епітеліальними клітинами, такими як парієтальні клітини [48]. Це призводить до зменшення секреції кислоти і, таким чином, сприяє розвитку раку шлунка. Дослідження, проведені на культурі клітин MKN-28, показують, що зміна трансмембранного потенціалу мітохондрій та індукція апоптозу під впливом *VacA* не потребує аміаку, на відміну від процесу формування вакуолей. Проте він стимулює аміак-залежне набухання та руйнування ендосом, в яких опиняється *VacA* після проникнення в клітину, цим самим полегшує його доставку до мітохондрій [41].

Інкубація очищеного *VacA* з клітинним моношаром призводила до значного зменшення трансепітеліальної електричної резистентності (TEP) [44]. Як відомо, TEP є важливою властивістю інтактних поляризованих клітин та кількісним показником епітеліальної цілісності. Таким чином, *VacA* може сприяти руйнуванню епітеліального бар'єру. Припускається, що селективна проникливість поляри-

зованого епітеліального шару може призводити до виходу ряду іонів Ni²⁺, Fe³⁺, амінокислот та цукрів, що допомагає збуднику в отриманні поживних субстратів, підтриманні уреазної активності і подальшому персистуванню в слизовій оболонці шлунка [44, 28]. Механізм, яким *VacA* призводить до руйнування епітеліального бар'єру, до кінця не вивчений. Проте більшість дослідників вважають, що він пов'язаний з впливом на клітинні сигнальні шляхи.

Крім того, з *VacA* пов'язані деякі із стратегій уникнення *H. pylori* імунного захисту. Хоча більшість ефектів токсину описані для епітеліальних клітин, секретований *VacA* може проникати в глибші тканини, де взаємодіє з такими важливими типами клітин як гранулоцити, моноцити, В- та Т-лімфоцити. Це призводить до пригнічення антигенпрезентації та проліферації Т-клітин [45]. Частково ця функція базується на інтенсивному пригніченні *VacA* активації лімфоцитів [5]. Доведено, що токсин не здатен викликати апоптоз Т-лімфоцитів, на відміну від епітеліальних клітин [22]. Проте під впливом *VacA* значно зменшується проліферація Т-клітин, що може бути додатковим патогенетичним механізмом в розвитку захворювань: сприяння персистенції мікроба шляхом пригнічення протективної імунної відповіді [47]. При активації *VacA* в культурі клітин U937 було виявлено значне збільшення ІЛ-8 продукції [36]. Слід відмітити, що *VacA* також здатний індукувати NF- κ B в Т-клітинах [25]. Таким чином, токсин може викликати два парадоксальні ефекти на Т-клітини: імуносупресію та прозапальний (активуючий ефект). В дослідженні з використанням іншої культури опасистих клітин RBL-2H3 було показано швидке збільшення в цитозолі концентрації Ca²⁺ під впливом *VacA*. Це супроводжувалось стимуляцією прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α , що призводило до дегрануляції опасистих клітин.

Іншим, не менш важливим, токсином *H. pylori* є *CagA* протеїни. Біля 70% штамів, що виділені у всьому світі, містять ген, що відповідає за продукцію *CagA*. Проте, географічно їх розповсюдженість відрізняється. Більше 90–95% штамів, виділених у країнах Східної Азії, таких як Японія, Корея і Китай (так звані східно-азіатські штами) містять *cagA* ген. У так званих західних штамів *H. pylori*, виділених в країнах Європи, США та Австралії, *cagA* ген є у 60% штамів [24]. Серед західних штамів існує пряма кореляція між присутністю *cagA* у бактерії та розвитком таких захворювань, як хронічні активні гастрити, виразкова хвороба шлунка, MALT — лімфома та рак шлунка. Біопсійні

зразки, взяті у пацієнтів з такими захворюваннями містять *cagA* ген більше ніж у 90% випадків [10]. Проведені епідеміологічні дослідження показали, що ризик захворювань на виразку шлунка у пацієнтів, інфікованих *cagA* позитивними штамми, порівняно з *cagA* негативними, зростає в 1,5 рази, в той час як ризик щодо раку шлунка збільшується в 2–3 рази, за деякими даними в 28,4 рази [40]. Ці дослідження пізніше були підтверджені в експерименті на тваринних моделях і культурах клітин [39]. При моделюванні *H. pylori*-інфекції на кігтистих (монгольських) піщанках жоден із *cagA*(–) мутантних штамів *H. pylori* не викликав розвитку пухлин шлунка. В той же час, 50% *cagA*(+) штамів протягом 12 тижнів призводили до розвитку дисплазії та аденокарциноми шлунка [39]. Таким чином, *CagA* виявився першим бактеріальним онкопротейном, що прямо стимулював онкогенез, індуючи хронічне та гостре запалення. Нещодавно представлено перше пряме свідчення здатності *CagA* самостійно викликати пухлини *in vivo* у трансгенних за цим білком мишей [49]. Протягом 72 тижнів у 10% тварин виникли гіперпластичні поліпи шлунка, у 1% розвинувся рак шлунка та тонкої кишки. Проте вчені вважають, що *CagA* не єдиний фактор патогенності *H. pylori*, що призводить до розвитку аденокарциноми шлунка [12].

Цитотоксин-асоційований ген А (*cagA*) входить до так званого “острівця патогенності” (*cagPAI-pathogenicity island*) та є його маркером. “Острівець патогенності” — це більше ніж 30 генів вірулентності *H. pylori*, які зібрані в одному із сегментів хромосоми бактерії. Він присутній у 60–70% штамів *H. pylori*. Вважається, що бактерії — коменсали, еволюціонуючи в патогени, можуть одержати цю ділянку ДНК шляхом горизонтальної передачі генів з невідомих джерел, таких як фаг, та інтегрувати їх в хромосоми [20]. Блоки нових інтегрованих ДНК позначаються як острівці. У різних бактерій вони можуть кодувати різні функції такі як залізо-зв’язувальні системи, метаболічні ферменти, клітинно — специфічні адгезини.

У *H. pylori* окрім *cagA* ділянки, “острівець патогенності” містить гени системи секреції IV типу — обов’язкові атрибути вірулентності. Це особлива транспортна система, що еволюційно походить від кон’югативного апарату бактерій. Завдяки їй бактерія при безпосередньому контакті переносить в клітини господаря вірулентні протейни, так звані ефектори, які далі впливають на основні сигнальні шляхи [8]. Дотепер відомо лише 5 видів патогенних для людей бактерій, що

мають систему секреції IV типу: *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella suis*, *Rickettsia prowazekii* та *H. pylori*. Для *H. pylori* ефектором є білок *CagA*, який переміщується в епітеліальні клітини організму — носія. *CagA* є єдиним відомим білком — ефектором, серед бактерій, що мають систему секреції IV типу [8].

Враховуючи значне зростання антибіотико-резистентних штамів *H. pylori*, система секреції IV типу може бути використана як додаткова молекулярна мішень для антихелікобактерної терапії. В експерименті показано, що використання інгібіторів *Cag* α АТФази блокує перенесення *CagA* до клітин хазяїна [30].

При взаємодії *H. pylori CagA+* штамів з пухлинними клітинами відбуваються суттєві цитоскелетні перестановки та зміна форми клітин. Клітини подовжуються, формуючи так званий фенотип “колібри” [11]. *CagA* також впливає на контроль за клітинним циклом та стимулює інвазивну здатність епітеліальних клітин. Всі ці фенотипові ефекти *CagA* та молекул, з котрими він взаємодіє, пов’язані з канцерогенезом та передачею імпульсів при загоєнні виразок, дає уяву про конкретні механізми реалізації ролі *CagA* в розвитку виразкової хвороби та раку шлунка [32].

Окрім того, саме з “острівцями патогенності” пов’язують зміни в епітеліальних клітинах господаря, що відбуваються під час адгезії *H. pylori*. В місцях взаємодії з бактеріальною клітиною проходить деполімеризація одного з компонентів цитоскелету — мікрофіламентів (актинових ниток), в результаті чого поверхня пошкодженої клітини втрачає свою мікроросинчасту структуру, плазмолема піднімається над поверхнею клітин, утворюючи ділянки, схожі на підставки, що одержали літературну назву “адгезивні п’єдестали”. При цьому ділянки повністю повторюють контур бактерії, ніби огортаючи її [43]. Ці зміни схожі на ті, що формуються при взаємодії клітин з ентерогеоморфними *E. coli*, проте механізм їх утворення зовсім інший [16].

Ряд дослідження свідчать про участь *cag PAI* в фагоцитозі *H. pylori*. В експерименті мононуклеарні фагоцити поглинали *H. pylori* за 4 хвилини, проте бактерії не гинули, якщо це були *H. pylori* 1 типу (*cagA+* і *vacA+*). Мікроорганізми викликали злиття гомологічних фагосом, призводячи до формування великих вакуолей. Ці так звані мегасоми містили мікроорганізми, що виживали протягом 24 години. *cagA* негативні мутанти процес не викликали [7].

Таким чином, можна зробити висновок, що *H. pylori* має широкий спектр факторів патогенності,

що дозволяє адаптуватися цьому мікроорганізму до його унікальної біологічної ніші, уникати факторів імунного захисту та викликати різноманітні захворювання. Саме “арсенал озброєння” може бути тим чинником, що переважить терези “мі-

кроорганізм-господар” в бік вираженої патології. Детальне вивчення генотипових основ та фенотипових проявів факторів патогенності може бути використано для діагностики та профілактики захворювань, викликаних *H. pylori*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко А.А. Хеликобактериоз / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко — Одеса: ЧП “Фотосинтетика”, 2004. — С. 26–27.
2. Фадеенко Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности / Г.Д. Фадеенко // Вестник Харьковского нац. универс., 2004. — № 614. — С. 115–119.
3. Ширококов В.П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом: навч. посіб. / В.П. Ширококов, Д.С. Яновський, Г.С. Димент — Київ: ТОВ “Червона Рута-Турс”, 2008. — 411 с.
4. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer / J.L. Rhead, D.P. Letley, M. Mohammadi [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, № 3. — P. 926–936.
5. A proinflammatory peptide from *Helicobacter pylori* activates monocytes to induce lymphocyte dysfunction and apoptosis / A. Betten, J. Bylund, T. Christophe [et al.] // J. Clin. Investig. — 2001. — Vol. 108 — P. 1221–1228.
6. Algood H.M. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses / H.M. Algood, T.L. Cover // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19, № 4. — P. 597–613.
7. Allen L.A. Virulent strains of *Helicobacter pylori* demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages / L.A. Allen, L.S. Schlesinger, B. Kang // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 191. — P. 115–128.
8. Backert S. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis / S. Backert, M. Selbach // Cellular Microbiology. — 2008. — Vol. 10, № 8. — P. 1573–1581.
9. Beswick E.J. *Helicobacter pylori* and host interactions that influence pathogenesis / E.J. Beswick, G. Suarez, V.E. Reyes // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 35. — P. 5599–5605.
10. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease / M.J. Blaser, J.C. Atherton // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 321–333.
11. *Helicobacter pylori* CagA induces AGS cell elongation through a cell retraction defect that is independent of Cdc42, Rac1, and Arp2/3 / K.M. Bourzac, C.M. Botham, K. Guillemin // Infect. Immun. — 2007. — Vol. 75, № 3. — P. 1203–1213.
12. CagA protein secreted by the intact type IV secretion system leads to gastric epithelial inflammation in the Mongolian gerbil model / W. Shibata, Y. Hirata, S. Maeda [et al.] // J. Pathol. — 2006. — Vol. 210. — P. 306–314.
13. Cutting Edge: Urease Release by *Helicobacter pylori* Stimulates Macrophage Inducible Nitric Oxide Synthase / A.P. Gobert, B.D. Mersey, Y. Cheng [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Vol. 168. — P. 6002–6006.
14. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world / C. Chung, A. Olivares, E. Torres [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2010. — Vol. 48, № 3. — P. 690–696.
15. Eaton K.A. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets / K.A. Eaton, C.L. Brooks, D.R. Morgan, S. Krakowka // Infect. Immun. — 1991. — Vol. 59, № 7. — P. 2470–2475.
16. Enteropathogenic *E. coli* acts through WASP and Arp2/3 complex to form actin pedestals / Kalman D., Weiner O.D., Goosney D. L. [et al.] // Nat. Cell. Biol. — 1999. — Vol. 1 — P. 389–391.
17. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in *VacA* and *CagA* / Jang S., Jones K. R., Olsen C.H. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 559–567.
18. Essential domain of receptor tyrosine phosphatase beta (RPTPbeta) for interaction with *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin / K. Yahiro, A. Wada, E. Yamasaki [et al.] // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, № 49. — P. 51013–51021.
19. Evolution of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in a human stomach / F. Aviles-Jimenez, D.P. Letley, G. Gonzalez-Valencia [et al.] // J. Bacteriol. — 2004. — Vol. 186. — P. 5182–5185.
20. Excision of large DNA regions termed pathogenicity islands from tRNA-specific loci in the chromosome of an *Escherichia coli* wild-type pathogen / G. Blum, M. Ott, A. Lischewski [et al.] // Infect. Immun. — 1994. — Vol. 62. — P. 606–614.
21. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of *Helicobacter pylori* is required for its biological activity / I. Szabo, S. Brutsche, F. Tombola [et al.] // EMBO J. — 1999. — Vol. 18. — P. 5517–5527.
22. Gebert B. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation / B. Gebert, W. Fischer, E. Weiss, R. Hoffmann, R. Haas // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 1099–1102.
23. Gupta V.R. Sphingomyelin is important for the cellular entry and intracellular localization of *Helicobacter pylori* VacA / V.R. Gupta, B.A. Wilson, S.R. Blanke // Cell Microbiol. — 2010. — Vol. 12, № 10. — P. 1517–1533.
24. *Helicobacter pylori* CagA — a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis / M. Hatakeyama, // Int. J. Cancer. — 2006. — Vol. 119. — P. 1217–1223.
25. *Helicobacter pylori* VacA activates NF-kappaB in T cells via the classical but not alternative pathway / E. Takeshima, K. Tomimori, R. Takamatsu [et al.] // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14. — P. 271–279.
26. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation / J. Mahdavi, B. Sonden, M. Hurtig [et al.] // Science. — 2002. — Vol. 297. — P. 573–578.
27. *Helicobacter pylori* toxin VacA is transferred to host cells via a novel contact-dependent mechanism / D. Ilver, S. Barone, D. Mercati [et al.] // Cell Microbiol. — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 167–174.
28. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin associated with the bacteria increases epithelial permeability independently of its vacuolating activity / V. Pelicic, J.M. Reyrat, L. Sartori. [et al.] // Microbiology. — 1999. — Vol. 145. — P. 2043–2050.
29. Importance of EGF receptor, HER2/Neu and Erk1/2 kinase signalling for host cell elongation and scattering induced by the *Helicobacter pylori* CagA protein: antagonistic effects of the vacuolating cytotoxin VacA / N. Tegtmeyer, D. Zabler, D. Schmidt [et al.] // Cell Microbiol. — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 488–505.
30. Inhibitors of *Helicobacter pylori* ATPase CagA block CagA transport and cag virulence / M. Hillerigmann, W.D.M.

- Pansegrau, S. Kaufman [et al.] // *Microbiology*. — 2006. — Vol. 152. — P. 2919–2930.
31. Integrin subunit CD18 Is the T-lymphocyte receptor for the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin / X. Sewald, B. Gebert-Vogl, S. Prassl [et al.] // *Cell Host Microbe*. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P. 20–29.
 32. Jones K.R. A Tale of Two Toxins: Helicobacter Pylori CagA and VacA Modulate Host Pathways that Impact Disease / K.R. Jones, J.M. Whitmire, D.S. Merrell // *Front Microbiol*. — 2010. — Vol. 1. — P. 115.
 33. Mégraud F. Bactericidal effect of amoxicillin on Helicobacter pylori in an in vitro model using epithelial cells. *Antimicrob / F. Mégraud, P. Trimoulet, H. Lamouliatte, L. Boyanova // Agents Chemother*. — 1991. — Vol. 35. — P. 869–872.
 34. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori / A. Fujikawa, D. Shirasaka, S. Yamamoto [et al.] // *Nat. Genet*. — 2003. — Vol. 33, № 3. — P. 375–381.
 35. Mobley H.L. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics / H.L.T. Mobley, G.L. Mendz, S.L. Hazell. — Washington (DC): ASM Press, 2001. — P. 211–213.
 36. Molecular characterization of Helicobacter pylori VacA induction of IL-8 in U937 cells reveals a prominent role for p38MAPK in activating transcription factor-2, cAMP response element binding protein, and NF-kappaB activation / J. Hisatsune, M. Nakayama, H. Isomoto [et al.] // *J. Immunol*. — 2008. — Vol. 180. — P. 5017–5027.
 37. Morphologic differentiation of HL-60 cells is associated with appearance of RPTP beta and induction of Helicobacter pylori VacA sensitivity / P.I. Padilla, A. Wada, K. Yahiro [et al.] // *J. Biol. Chem*. — 2000. — May, 19. — Vol. 275, № 20. — P. 15200–15206.
 38. Ramarao N Helicobacter pylori inhibits phagocytosis by professional phagocytes involving type IV secretion components / N. Ramarao, S.D.Gray-Owen, S. Backert, T.F. Meyer // *Mol. Microbiol*. — 2000. — Vol. 37. — P. 1389–1404.
 39. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Helicobacter pylori Virulence Factors / A.T. Franco, E. Johnston, U. Krishna [et al.] // *Cancer Res*. — Vol. 68. — P. 379–387.
 40. Relation between Helicobacter pylori cagA Status and Risk of Peptic Ulcer Disease American / A.M.Y. Nomura, G.I. Pérez-Pérez, J. Lee [et al.] // *Journal of Epidemiology*. — 2002. — Vol. 155, № 11. — P. 1054–1059.
 41. Relationship between Vac A toxin and ammonia in Helicobacter pylori-induced apoptosis in human gastric epithelial cells / V. Chiozzi, G. Mazzini, A. Oldani. [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol*. — 2009. — Vol. 60. — P. 23–30.
 42. Salama N.R. Vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori plays a role during colonization in a mouse model of infection / N.R. Salama, G. Otto, L. Tompkins, S. Falkow // *Infect. Immun*. — 2001. — Vol. 69, № 2. — P. 730–736.
 43. Segal E.D. Helicobacter pylori attachment to gastric cells induces cytoskeletal rearrangements and tyrosine phosphorylation of host cell proteins / E.D. Segal, S. Falkow, L.S. Tompkins. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1259–1264.
 44. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by Helicobacter pylori vacuolating toxin / E. Papini, B. Satin, N. Norais [et al.] // *J. Clin. Invest*. — 1998. — Vol. 102. — P. 813–820.
 45. Selective inhibition of li-dependent antigen presentation by Helicobacter pylori toxin VacA / M. Molinari, M. Salio, C. Galli [et al.] // *J. Exp. Med*. — 1998. — Vol. 187. — P. 135–140.
 46. Sewald X. Sticky socks: Helicobacter pylori VacA takes shape / X. Sewald, W. Fischer, R. Haas // *Trends Microbiol*. — 2008. — Mar. — Vol. 16, № 3. — P. 89–92.
 47. Sundrud M.S. Inhibition of primary human T cell proliferation by Helicobacter pylori vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion / M.S. Sundrud, V. J. Torres, D. Unutmaz, T.L. Cover // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 7727–7732.
 48. The Helicobacter pylori vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms / M. Boncristiano, S.R. Paccani, S. Barone [et al.] // *J. Exp. Med*. — 2003. — Vol. 198. — P. 1887–1897.
 49. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse / N. Ohnishi, H. Yuasa, S. Tanaka, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105. — P. 1003–1008.
 50. Vacuolating toxin production in clinical isolates of Helicobacter pylori with different vacA genotypes / H.J. Wang, C.H. Kuo, A.A. Yeh [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 1998. — Vol. 178. — P. 207–212.

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *H. PYLORI*: ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Е.В. Костюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

H. pylori имеет широкий спектр факторов патогенности и разнообразное влияние на организм человека. В обзоре рассмотрены основные факторы патогенности *H. pylori*: ферменты патогенности, адгезины, *VacA* токсин и *CagA* протеин. Приведены современные данные о механизме действия, генотипических основах и значении в патогенезе заболеваний.

Ключевые слова: *H. pylori*, уреазы, *VacA* токсин, *CagA* протеин.

H. PYLORI FACTORS OF PATHOGENICITY: GENOTYPIC BASES AND PHENOTYPIC MANIFESTATIONS

O.V. Kostyuk

National O.O. Bohomolets Medical University Microbiology

H. pylori has broad spectrum factors of pathogenicity and diverse impact on human. Basic pathogenicity factors: ferments, adhesions, *VacA* toxin та *CagA* protein were considered. Modern data about principle of action, genotypic bases and importance in pathogenesis of diseases were given.

Key words: *H. pylori*, urease, *VacA* toxin, *CagA* protein.

Рецензент: д. мед. н., професор О.І. Поліщук