

Сорокман Т.В. , Попелюк Н.О. , Колеснік Д.І.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасний погляд на фактори вірулентності та патогенності

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(4):175-180. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178877

Резюме. В огляді розглянуто основні фактори патогенності *Helicobacter pylori*: фактори колонізації, персистенції і фактори, що викликають захворювання. Наведені сучасні дані про механізм дії, генотипові основи та значення в патогенезі захворювань.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; фактори *ureA/B*, *VacA*, *CagA*, *flaA*, *flaB*, *flaE*, *BabA*, *SabA*, *AlpA*, *AlpB*, *HopZ*, *Le*, *LPS*; огляд

Гелікобактеріоз належить до повільних інфекцій, і тільки у 20 % інфікованих осіб розвивається конкретна нозологічна форма хвороби. Ця інфекція є однією з найбільш поширених. Від 30 до 50 % населення земної кулі є носіями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1]. Це стало вагомою причиною детального вивчення даних мікроорганізмів. Відомо, що не у всіх носіїв діагностують гастродуоденіт чи виразкову хворобу, а саме, за даними літератури, у хворих на гастродуоденіт *H. pylori* виявляється в 60–80 випадках, а на виразкову хворобу — у 98–100 [2].

H. pylori — грамнегативна спіралеподібна бактерія, виявлена в епітелії шлунка людини. З моменту свого першого опису Маршаллом і Уорреном (1984) цей вид отримав значну увагу дослідників через його клініко-еволюційне значення [3].

Мета роботи: провести аналіз інформації, що викладена в джерелах літератури, щодо факторів вірулентності та патогенності *Helicobacter pylori*.

Бактерія насамперед передається в сім'ях і набувається в дитинстві. За відсутності адекватного лікування шлункова колонізація протягом життя може призвести до ряду захворювань, таких як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і рак шлунка [4, 5]. Зв'язок між раком шлунка, однією з найбільш поширених злоякісних новоутворень, та інфекцією *H. pylori* викликає ве-

ликий інтерес у всьому світі [6]. Міжнародна агенція з дослідження раку (IARC) класифікує *H. pylori* як «групу 1 (певний канцероген)» [7].

H. pylori і людина спільно розвивалися принаймні 100 000 років. Упродовж цього часу бактерія розробила широкий спектр стратегій для адаптації до мінливих умов [8] і стала однією з найбільш різноманітних бактеріальних видів і, можливо, найбільш успішним людським патогеном, відомим на сьогодні [9]. Однак, незважаючи на їх високу генетичну різноманітність, штами *H. pylori* є генетично структурованими та демонструють філогеографічні закономірності [10]. Популяційна генетика та філогенетичні відносини між ізолятами дозволили точно відобразити локальні та глобальні демографічні історії людської еволюції [11]. Генетика *H. pylori* обіцяє пролити світло на поки що невідому динаміку людської еволюції.

H. pylori забруднює навколишнє середовище перорально-оральним або орально-фекальним шляхами, вона може вижити у вигляді кокової форми або в біоплівці [12]. Життєздатність некультивованих кокових форм *H. pylori* й утворення біоплівки тривало дискутувалися [13]. Однак електронно-мікроскопічні дослідження показали, що *H. pylori* може існувати в трьох формах: життєздатна спіраль-

на форма, життєздатна кокоподібна форма і нежиттєздатна дегенеративна кокоподібна форма [14]. Життєздатні спіральні і кокоподібні форми мають інтактні структури цитоплазми і клітинну мембрану, що характерне для грамнегативних бактерій. Нежиттєздатні кокоподібні форми мають дегенеративні органели і дезінтегровану клітинну мембрану. Дослідження показали, що вміст білка залишається незмінним під час перетворення спіральної форми в кокоподібну форму *H. pylori* і бактерія залишається генетично незмінною, що, за словами авторів, підтверджує їх життєздатність [15]. *H. pylori* може виживати як культивована форма в дистильованій воді і фізіологічному розчині протягом 14 днів і в штучній морській воді протягом 7 днів [16].

H. pylori реалізує свою патогенність шляхом регуляції експресії різних генів тою мірою, якою це диктується реакцією макроорганізму. Мікро- і макроорганізм створюють тонко налагоджену систему рівноваги, в результаті порушення якої і формується конкретна хвороба з певними клінічними ознаками і прогнозом. Взаємодія *H. pylori* з клітинами хазяїнами призводить до індукції запальних реакцій через вивільнення цитокіну/хемокіну, апоптозу або проліферації, що нарешті призводить до стійкої колонізації, тяжкого запалення і порушення епітеліальної бар'єрної функції [17]. Цей процес може сприяти транслокації факторів вірулентності *H. pylori* і медіаторів запалення в кровообіг і сприяти або інтенсифікувати розвиток системної запальної відповіді і можливих клінічних ефектів інфекцій *H. pylori* поза шлунком [18].

H. pylori має досить широкий набір чинників патогенності, які умовно можна розподілити на фактори колонізації (рухливість, адгезини, уреаз), фактори персистенції (ферменти, продукти метаболізму, ліпополісахариди, кокові форми) і фактори, що викликають захворювання (прозапальні фактори, фосфоліпази, ліпополісахариди, вакуолізуючий цитотоксин, цитотоксинасоційований антиген, перекресно реагуючі антигени) [19, 20].

H. pylori розробив механізм акліматизації до кислотного середовища шлунка шляхом регулювання уреазної активності. Уреазний генний кластер складається із семи генів, у тому числі каталітичних субодиниць (*ureA/B*), каналу із сечовиною, що містить кислоту (*ure I*), і допоміжних монтажних білків (*ureE-H*) [21]. Попередні дослідження показали, що джгутики-опосередкована моторика є суттєвою для колонізації *H. pylori* слизової шлунка [22], і джгутики можна вважати фактором вірулентності. Джгутики *H. pylori* в основному складаються з базального тіла, гачка та джгутикової нитки. Джгутикова нитка складається з двох флагелінів (*flaA* і *flaB*), кодovаних *flaA* і *flaB* [23]. Гачок складається з *flaE*, і він пов'язує базальне тіло і джгутикові нитки [24]. Для повної моторики *H. pylori* *flaA* і *flaB* є необхідними. Отже, *flaA* можна використовувати як неінвазивний маркер наявності *H. pylori*-інфекції. Титр анти-*flaA* антитіл зростає зі збільшенням щільності колоніза-

ції *H. pylori*. Понад 40 білків беруть участь у біосинтезі джгутиків.

Гени розподілені на три класи: сигма-фактор *s80* (*RpoD*, що регулює гени класу 1), сигма-фактор *s54* (*RpoN*, що регулює гени класу 2) і *s28* (*FliA*, що регулює гени класу 3). Нещодавно було показано, що *CsrA*, зв'язуючий РНК білок, контролює *H. pylori* шляхом регуляції експресії *RpoN* і формування джгутиків [25].

Штами *H. pylori* мають різні гени, що кодують фактори вірулентності, важливі для розвитку захворювання [26–28], які або секретуються, або пов'язані з мембраною, або переносяться в цитозоль клітин-хазяїнів через систему секреції IV типу, де вони можуть впливати на функції клітини хазяїна. Добре вивчені адгезини, зокрема антигензв'язуючий білок А (*BabA*) і зв'язуючий сіалову кислоту адгезин (*SabA*) [29–32]. Існує кілька інших відомих адгезинів у *H. pylori* для адаптації до різних тканин, включаючи нейтрофілактивуючий білок (*NAP*) [33], білок теплового шоку 60 (*Hsp60*) [34], асоційовані білки (*AlpA* і *AlpB*) [35], мембранний білок (*HopZ*) [36] і *lacdINAc*-зв'язуючий адгезин (*LabA*) [37].

Понад 30 генів містять «острів патогенності» (*cagPAI*), виявлений у 60 % штамів *H. pylori*. Кодовані ним білки функціонують як система секреції бактеріальних факторів, які уражають слизову оболонку хазяїна [38]. На підставі проведених досліджень можна припустити, що гени «острова патогенності» визначають й особливості колонізації слизової оболонки, і особливості клінічних проявів захворювання.

Цитотоксин *CagA* — це фенотиповий маркер вірулентності бактеріального штаму. Інфікування таким штамом призводить до більш тяжкого перебігу захворювання з вираженими клінічними проявами виразкової хвороби, атрофічного запалення слизової оболонки шлунка, карциноми шлунка. У дітей також виявлено зв'язок між інфікуванням штамом *CagA* і виразкою дванадцятипалої кишки [39]. Установлене патогенетичне значення цитотоксину *CagA*: він індукує запальний процес, стимулюючи клітини епітелію хазяїна до продукції *IL-8* та інших цитокінів.

H. pylori *CagA* є високоімунногенним білком, що може викликати запальні реакції в тканинах шлунка хазяїна і може впливати на морфологію, полярильність і проліферацію клітин; *CagA* також модулює активність імунних клітин і підвищує ризик виникнення тяжких наслідків, таких як виразка шлунка і рак [40]. Завдяки лізису бактеріальних клітин *CagA* та інші фактори вірулентності *H. pylori* також можуть доставлятися до слизової оболонки шлунка в розчинній формі і впливати на клітини імунітету хазяїна. Крім того, *H. pylori* безперервно продукує фосфоліпідні везикули, які можуть поширюватися циркуляцією і функціонувати як вторинне екстрагастритичне джерело *CagA* та інших факторів вірулентності. Розпізнавання *CagA* через слизову

оболонку пов'язане зі стимуляцією епітеліальних клітин, які продукують підвищені рівні різних цитокінів, включаючи IL-1 β , IL-6 і IL-8, що супроводжується посиленою інфільтрацією активованих нейтрофілів і тяжким запаленням слизової [41].

Крім того, були досліджені флагеліни й, особливо, ліпополісахариди (ЛПС), щоб визначити їх роль у патогенезі *H. pylori* через активацію експресії NF- κ B і хемокінів [42]. Попередні дослідження показали, що ЛПС *H. pylori* мають імуномодулюючі властивості, а саме знижують ефективність фагоцитозу, цитотоксичну активність і розширення НК-клітин і Т-лімфоцитів.

Автоантитіла, індуковані *H. pylori*, можуть відігравати важливу роль у *H. pylori*-асоційованій запальній реакції і викликати шкідливі ефекти. Ці антитіла можуть бути стимульовані різними антигенами Lewis (Le) (Lex, Ley і Lex/y), які наявні в ЛПС-структурі багатьох ізолятів *H. pylori* [43] і на людських клітинах, включаючи поліморфноядерні лейкоцити, епітеліальні клітини шлунка й ендотеліальні клітини. Інші антигени груп крові, включаючи Н тип 1, Lea, Leb, нефукозилований полілактозамін (i-антиген), сіаліл Lex, і група крові А, але не тип 2, були виявлені в різних ізолятах *H. pylori*. Крім того, були описані штами, що містять два або три антигени групи крові в їх ЛПС [44]. Варіація фази ЛПС *H. pylori*, що визначається як випадкова оборотна зміна фенотипу в діапазоні детермінант групи крові, була описана як для референтних, так і для клінічних штамів. Під час інфекції *H. pylori* різні екологічні чинники, включаючи кислотність шлункового соку, можуть сприяти відбору бактерій із кращим фенотипом за вірулентністю. У моделі «макак-резус — інфекція *H. pylori*» було показано, що фенотип слизової оболонки шлунка в організмі-хазяїні Ley обирає фенотип Ley-позитивного *H. pylori*, а фенотип шлунка хазяїна Lex — Lex-позитивної бактерії [45]. Описані також варіації фази від Lex до i-Ag і назад до Lex, від Lex до Lex плюс Ley і від Lex до Ley і формування Lea [46, 47]. Молекулярний механізм зміни фази ЛПС *H. pylori* залежить від мутацій у генах, що кодують α_3 -фукозилотрансферази, активності цих білків і їх переваги до вуглеводних залишків, що визначають антигенну специфічність [48].

Експерименти, проведені з використанням мо-

ноклональних анти-Le-антитіл, індукованих імунізацією мишей *H. pylori*, показали, що ці антитіла реагували як із мишащою, так і з людською слизовою шлунка людини, фовеолярними і залозистими епітеліальними клітинами і парієнтальними клітинними каналами. Показано, що моноклональні анти-Lex-антитіла, викликані *H. pylori*, реагують із поліморфноядерними лейкоцитами, муцином шлунка і H⁺/K⁺ АТФазами [49]. Одним із можливих механізмів, що лежать в основі даного ефекту, є диверсифікація *H. pylori* в організмі людини через зміну фази ЛПС, зумовлену гетерологічною експресією гена альфа-1,3-фукозилтрансферази. Було висунуто гіпотезу, що анти-Le-антитіла, ініційовані *H. pylori*, якщо вони пов'язані з епітелієм шлунка, можуть викликати комплементзалежний лізис клітин, що сприяє надмірній запальній реакції.

VacA — це екзотоксин, названий за його здатність індукувати вакуолізацію клітин-хазяїнів [50]. VacA описаний як мультирецепторний білок, що має плейотропні ефекти, включаючи деполіаризацію мембран, мітохондріальну дисфункцію, автофагію, активацію мітогенактивованих протеїнкіназ, інгібування функції Т-клітин й індукцію апоптозу. Ці функції сприяють стійкій колонізації *H. pylori*. Описано передбачувану структуру ствольової петлі в 5-нетрансльованій ділянці, що впливає на транскрипцію vacA і призводить до більш високої експресії і токсичності VacA. Екстратравне місце розташування функціональної VacA в легенях призвело до припущення, що VacA відіграє роль у патогенезі респіраторних захворювань шляхом індукування IL-8 і IL-6. Yahiro et al. [52] описали новий сигнальний шлях для VacA-індукованого апоптозу, який опосередкований цитоплазматичним накопиченням конексину-43 (Cx43), члена сімейства конексинів, який відіграє роль у розриві і формуванні клітинно-клітинних каналів. Крім того, Chang et al. [53] описали роль кортактину, актинзв'язуючого білка, в регуляції апоптозу, індукованого VacA.

VacA включає N-кінцевий домен 33 кДа, пов'язаний із цитотоксичністю, і C-кінцевий домен 55 кДа, що беруть участь у зв'язуванні бактерії з рецепторами клітинної поверхні. Майже всі штами *H. pylori* мають ген VacA, однак алельні поліморфізми білка показують клінічне значення і

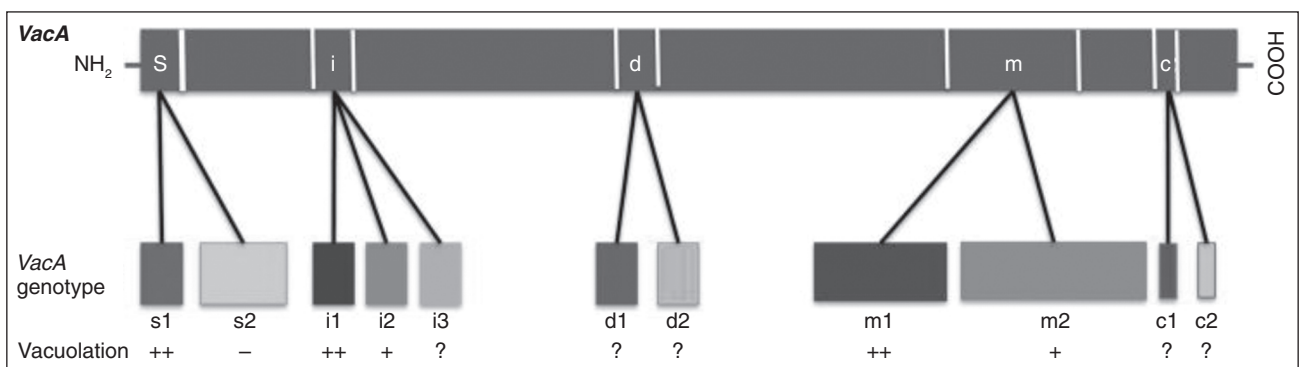


Рисунок 1. Різноманітність послідовностей vacA [54]

токсичну активність, які пов'язані зі специфічною комбінацією трьох регіонів: сигнального пептиду (варіанти s1 і s2), проміжного регіону (варіанти i1, i2, i3) і середнього регіону (варіанти m1 і m2). Молекулярні епідеміологічні дослідження виявили два нові поліморфні регіони, делеції (варіанти d1 і d2) та с-ділянки (варіанти c1 та c2), розташовані в 3-кінцевій ділянці VacA (рис. 1) [54].

Вони тісно пов'язані з вакуолізуючою активністю *H. pylori*. Різні типи цих ділянок пов'язані з відмінностями вакуолізації, специфічності та клінічного результату. Тип s1, m1, i1 був класифікований як повністю активний VacA і пов'язаний із більш високим ризиком розвитку раку шлунка, ніж s2, m2 або i2. На відміну від типу s1, s2 форми VacA не мають виявленої вакуолізуючої активності в більшості аналізів *in vitro*. Порівняно з типами m1/i1 типи m2/i2 значно менш активні і практично нетоксичні. Функція i3 залишається невизначеною. D-ділянка вважається пов'язаною зі зв'язуванням VacA з клітинами шлунка хазяїна і вакуолізуючою активністю, однак переконливих доказів на підтримку цього все ще бракує. Функція с-регіону залишається загадкою. Генотипи s1 і m1 далі класифікували на три підтипи: sla, slb, slc і m1a, m1b, m1c відповідно.

Для генотипу s1/m1 експресія VacA є високоактивною і може пошкодити клітини більш гостро. Було показано, що штами VacA s1 і m1 *H. pylori* пов'язані з високою активністю запалення слизової оболонки шлунка і підвищеним ризиком розвитку атрофії шлунка і карциноми порівняно з менш вірулентними штамами VacA s2 і m2 [55]. Крім того, генотип VacA i1 сильно пов'язаний з VacA s1, VacA m1 і CagA-позитивними генотипами, тоді як генотипи VacA i2 тісно пов'язані з VacA s2, VacA m2 і CagA-негативними генотипами. Попереднє дослідження показало, що в пацієнтів із раком шлунка субтипи VacA sla і slc менш поширені, тоді як вони більш поширені в пацієнтів із виразковою хворобою і хронічним гастритом [55].

Висловлюється думка, що інфекція *H. pylori* може викликати формування автофагосом і ці автофагічні везикули пристосовані для розмноження *H. pylori* в хазяїна [56]. Однак цей факт внутрішньоклітинного розмноження *H. pylori* ще недостатньо вивчений.

Отже, постійна, складна взаємодія між патогеном й імунітетом хазяїна може сприяти порушенню імунітету і подальшому розвитку автоімунітету в сприйнятливих пацієнтів. З огляду на це висловлюється гіпотеза про те, що *H. pylori*, що має антигени, подібні за структурою клітинам, тканинам і деяким гуморальним сполукам людини, які відіграють важливу структурну та фізіологічну роль завдяки індукції гуморальних і можливих клітинних імунних реакцій, може стимулювати руйнування тканин і розвиток патологічної запальної відповіді. Хронічний вплив на специфічні клітини пам'яті забезпечує їх стійку стимуляцію і перетворення у ефекторні лімфоцити, які можуть брати участь в автоімунітопосередкованому руйнуванні тканин. Необхідні

подальші дослідження і глибший аналіз, щоб продемонструвати автоімунний потенціал специфічних антигенів *H. pylori*.

ВИСНОВОК

До сьогодні біологічна функція і структура факторів вірулентності та патогенності, а також відкриття нових кандидатів в цьому напрямку є надзвичайно актуальною проблемою, що продовжує розвиватися. Виправданим є подальше вивчення імунологічної відповіді на інфекційні агенти, включаючи *H. pylori*, та їх ролі в патогенезі автоімунних захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Calvet X., Ramirez Lazaro M.J., Lehours P., Megraud F. *Diagnosis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter*. 2013. 18(Suppl. 1). 5e11.
2. Shadrin O.G., Zaytceva N.E., Garicheva T.A. *Helicobacter pylori among children: modern approaches to the diagnosis and ways to optimize therapy. Sovremennaya Pediatriya*. 2014. 5(61). P. 119-127. doi: 10.15574/SP.2014.61.119.
3. Marshall B.J., Warren J.R. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet*. 1984. 1. P. 1311-1315.
4. Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori persistence: biology and disease. J. Clin. Invest.* 2004. 113. P. 321-333.
5. Yamaoka Y. *Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 7(11). P. 629-41. doi: 10.1038/nrgastro.2010.154.
6. Peek R.M., Crabtree J.E. *Helicobacter infection and gastric neoplasia. J. Pathol.* 2006. 208. P. 233-248. doi: 10.1002/path.1868.
7. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. *Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J. Clin.* 2010 Sep-Oct. 60(5). P. 277-300. doi: 10.3322/caac.20073.
8. Suerbaum S., Achtman M. *Evolution of Helicobacter pylori: the role of recombination. Trends Microbiol.* 1999 May. 7(5). P. 182-4.
9. Smet A., Yahara K., Rossi M. et al. *Macroevolution of gastric Helicobacter species unveils interspecies admixture and time of divergence. IIISME J.* 2018. 12(10). P. 2518-2531. doi: 10.1038/s41396-018-0199-5.
10. Huson D.H., Bryant D. *Application of phylogenetic networks in evolutionary studies. Mol. Biol. Evol.* 2006. 23. P. 254-267. doi: 10.1093/molbev/msj030.
11. Moodley Y., Linz B., Bond R.P. et al. *Age of the association between Helicobacter pylori and man. PLoS Pathog.* 2012. 8(5). e1002693. doi: 10.1371/journal.ppat.1002693.
12. Sarem M., Corti R. *Role of Helicobacter pylori coccoid forms in infection and recrudescence. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. 39(1). P. 28-35. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.04.009.
13. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. *Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis. World J. Gastroenterol.* 2017. 23(27). P. 4867-4878. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4867.

14. Hirukawa S., Sagara H., Kaneto S. et al. Characterization of morphological conversion of *Helicobacter pylori* under anaerobic conditions. *Microbiol. Immunol.* 2018. 62(4). P. 221-228. doi: 10.1111/1348-0421.12582.
15. Cellini L. *Helicobacter pylori*: a chameleon-like approach to life. *World J. Gastroenterol.* 2014, May 21. 20(19). P. 5575-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5575.
16. West A.P., Millar M.R., Tompkins D.S. Effect of physical environment on survival of *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Pathology.* 1992. 45. P. 228-231.
17. Kamboj A.K., Cotter T.G., Oxentenko A.S. *Helicobacter pylori*: The Past, Present, and Future in Management. *Mayo Clin. Proc.* 2017. 92(4). P. 599-604. doi: 10.1016/j.mayocp.
18. Lopes A.I., Vale F.F., Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection — recent developments in diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2014, Jul 28. 20(28). P. 9299-313. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9299.
19. Camilo V., Sugiyama T., Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017. 22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12405.
20. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins (Basel).* 2017, Mar 11. 9(3). pii: E101. doi: 10.3390/toxins9030101.
21. Grahama D.Y., Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J. Adv. Res.* 2018. 13. P. 51-57. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
22. Koumi A., Filippidis T., Leontara V. et al. Detection of *Helicobacter pylori*: a faster urease test can save resources. *World J. Gastroenterol.* 2011. 17(3). P. 349-353. doi: 10.3748/wjg.v17.i3.349.
23. Schirm M., Soo E.C., Aubry A.J. et al. Structural, genetic and functional characterization of the flagellin glycosylation process in *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.* 2003 Jun. 48(6). P. 1579-92.
24. Yan J., Liang S.H., Mao Y.F., Li L.W., Li S.P. Construction of expression systems for *flaA* and *flaB* genes of *Helicobacter pylori* and determination of immunoreactivity and antigenicity of recombinant proteins. *World J. Gastroenterol.* 2003. 9(10). P. 2240-50. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2240.
25. Thorell K., Lehours P., Vale F.F. Genomics of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2017. 22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12409.
26. Berthenet E., Sheppard S., Vale F.F. Recent «omics» advances in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2016. 21 Suppl 1. P. 14-8. doi: 10.1111/hel.12334.
27. Kojima K.K., Furuta Y., Yahara K. et al. Population Evolution of *Helicobacter pylori* through Diversification in DNA Methylation and Interstrain Sequence Homogenization. *Mol. Biol. Evol.* 2016 Nov. 33(11). P. 2848-2859. doi: 10.1093/molbev/msw162.
28. Bubendorfer S., Krebs J., Yang Hage et al. Genome-wide analysis of chromosomal import patterns after natural transformation of *Helicobacter pylori*. *Nat. Commun.* 2016. 7. 11995. doi: 10.1038/ncomms11995.
29. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* *BabA* in adaptation for gastric colonization. *World J. Gastroenterol.* 2017. 23. P. 4158-4169. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4158.
30. Hage N., Howard T., Phillips C. et al. Structural basis of Lewis(b) antigen binding by the *Helicobacter pylori* adhesin *BabA*. *Falcone FH. Sci. Adv.* 2015 Aug. 1(7). e1500315. doi: 10.1126/sciadv.1500315.
31. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* *sabA* gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017, Aug 30. 12(8). e0184046. doi: 10.1371/journal.pone.0184046.
32. Benktander J., Barone A., Johansson M.M., Teneberg S. *Helicobacter pylori* *SabA* binding gangliosides of human stomach. *Virulence.* 2018, Dec 31. 9(1). P. 738-751. doi: 10.1080/21505594.2018.1440171.
33. Borhani K., Mohabati Mobarez A., Khabiri A.R. et al. Inhibitory effects of rHP-NAP IgY against *Helicobacter pylori* attachment to AGS cell line. *Microb. Pathog.* 2016 Aug. 97. P. 231-5. doi: 10.1016/j.micpath.2016.06.004.
34. Mendoza J.A., Weinberger K.K., Swan M.J. The Hsp60 protein of *Helicobacter pylori* displays chaperone activity under acidic conditions. *Biochem. Biophys. Rep.* 2016, Nov 27. 9. P. 95-99. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.11.011.
35. Yonezawa H., Osaki T., Fukutomi T. et al. Diversification of the AlpB Outer Membrane Protein of *Helicobacter pylori* Affects Biofilm Formation and Cellular Adhesion. *J. Bacteriol.* 2017, Feb 28. 199(6). e00729-16. doi: 10.1128/JB.00729-1636.
36. Kennemann L., Brenneke B., Andres S. et al. In vivo sequence variation in *HopZ*, a phase-variable outer membrane protein of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 2012 Dec. 80(12). P. 4364-73. doi: 10.1128/IAI.00977-12.
37. Paraskevopoulou V., Artiaga V.G., Rowlinson R. et al. Introduction of a C-terminal hexa-lysine tag increases thermal stability of the LacDiNac binding adhesin (*LabA*) exodomain from *Helicobacter pylori*. *Protein. Expr. Purif.* 2019, Jul 1. 163. 105446. doi: 10.1016/j.pep.2019.105446.
38. Markovska R., Boyanova L., Yordanov D. et al. Status of *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island (*cagPAI*) integrity and significance of its individual genes. *Infect. Genet. Evol.* 2018 Apr. 59. P. 167-171. doi: 10.1016/j.meegid.2018.02.009.
39. Tohidpour A. *CagA*-mediated pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Microb. Pathog.* 2016 Apr. 93. P. 44-55. doi: 10.1016/j.micpath.2016.01.00.
40. Backert S., Haas R., Gerhard M., Naumann M. The *Helicobacter pylori* Type IV Secretion System Encoded by the *cag* Pathogenicity Island: Architecture, Function, and Signaling. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017. 413. P. 187-220. doi: 10.1007/978-3-319-75241-9_8.
41. Salih B.A., Guner A., Karademir A. et al. Evaluation of the effect of *cagPAI* genes of *Helicobacter pylori* on AGS epithelial cell morphology and IL-8 secretion. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2014 Jan. 105(1). P. 179-89. doi: 10.1007/s10482-013-0064-5.
42. Zhu S., Soutto M., Chen Z. et al. *Helicobacter pylori*-induced cell death is counteracted by NF- κ B-mediated transcription of DARPP-32. *Gut.* 2017 May. 66(5). P. 761-762. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312141.
43. Sanabria-Valentín E., Colbert M.T., Blaser M.J. Role of *futC* slipped strand mispairing in *Helicobacter pylori* Lewisy phase variation. *Microbes Infect.* 2007 Nov-Dec. 9(14-15). P. 1553-60. doi: 10.1016/j.micinf.2007.08.011.
44. Li H., Liao T., Debowski A.W. et al. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2016 Dec. 21(6). P. 445-461. doi: 10.1111/hel.12301.
45. Baskerville A., Newell D.G. Naturally occurring chronic gastritis and *C. pylori* infection in the rhesus monkey: a potential model for gastritis in man. *Gut.* 1988 Apr. 29(4). P. 465-472. doi: 10.1136/gut.29.4.465.

46. Altman E., Harrison B.A., Hirama T. et al. Characterization of murine monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide specific for Lex and Ley blood group determinants. *Biochem. Cell. Biol.* 2005 Oct. 83(5). P. 589-96. doi:10.1139/o05-052.

47. Amano K., Hayashi S., Kubota T., Fujii N., Yokota S. Reactivities of Lewis antigen monoclonal antibodies with the lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with gastroduodenal diseases in Japan. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1997. 4. P. 540-544.

48. Appelmelk B.J., Martin S.L., Monteiro M.A. et al. Phase variation in *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide due to changes in the lengths of poly(C) tracts in alpha3-fucosyltransferase genes. *Infect. Immun.* 1999. 67. P. 5361-5366.

49. Appelmelk B.J., Simoons-Smit I., Negrini R. et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect. Immun.* 1996. 64. P. 2031-2040.

50. Chauhan N., Tay A.C.Y., Marshall B.J., 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.

51. Junaid M., Linn A.K., Javadi M.B. et al. Toxin Vacuolating cytotoxin A (VacA) — A multi-talented pore-forming toxin from *Helicobacter pylori*. 2016 Aug. 118. P. 27-35. doi: 10.1016/j.toxi-

con.2016.04.037.

52. Yahiro K., Hirayama T., Moss J., Noda M. *Helicobacter pylori* VacA toxin causes cell death by inducing accumulation of cytoplasmic connexin 43. *Cell Death Dis.* 2015 Nov. 6(11). e1971.12. doi: 10.1038/cddis.2015.329.

53. Chang Y.H., Wang L., Lee M.S. et al. Genotypic characterization of *Helicobacter pylori* cagA and vacA from biopsy specimens of patients with gastroduodenal diseases. *Mt. Sinai. J. Med.* 2006. 73. P. 622-626.

54. Trang T.T., Binh T.T., Yamaoka Y. Relationship between vacA Types and Development of Gastroduodenal Diseases. *Toxins.* 2016. 8(6). P. 182. doi: 10.3390/toxins8060182.

55. Perez-Perez G.I., Peek R.M. Jr, Atherton J.C. et al. Detection of anti-VacA antibody responses in serum and gastric juice samples using type s1/m1 and s2/m2 *Helicobacter pylori* VacA antigens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999. 6(4). P. 489-93.

56. Wang D., Li Q., Gong Y., Yuan Y. The association between vacA or cagA status and eradication outcome of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017. 12(5). e0177455. doi: 10.1371/journal.pone.0177455.

Отримано/Received 10.07.2019

Рецензовано/Revised 28.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2019 ■

Information about authors

Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; ORCID ID: 0000-0001-7615-3466

Nataliia Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0000-0003-3961-7529

Dmytro Kolesnik, student of medical faculty 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А., Колесник Д.И.
ВГУЗ України «Буковинський державний
медичинський університет», г. Чернівці, Україна

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk, D.I. Kolesnik
Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

Инфекция *Helicobacter pylori*: современный взгляд на факторы вирулентности и патогенности

Резюме. В обзоре рассмотрены основные факторы патогенности *Helicobacter pylori*: факторы колонизации, персистенции и факторы, вызывающие заболевания. Приведены современные данные о механизме действия, генотипические основы и значение в патогенезе заболеваний.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; факторы ureA/B, VacA, CagA, flaA, flaB, flaE, BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ, Le, LPS; обзор

Helicobacter pylori infection: a modern view on virulence and pathogenicity factors

Abstract. The review considers the main pathogenicity factors of *Helicobacter pylori*: colonization factors, persistence factors and disease-causing factors. Modern data on mechanism of action, genotypic bases and significance in pathogenesis of diseases are presented.

Keywords: *Helicobacter pylori*; ureA/B, VacA, CagA, flaA, flaB, flaE, BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ, Le, LPS factors; review