



Э.В. Дудникова, М.А. Шестопалова

РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: mari-shestopalowa@yandex.ru

H. pylori играет важную роль в развитии хронического гастрита, пептической язвы, аденокарциномы, MALT-лимфомы. В обзоре представлены современные сведения об эпидемиологии, генетике и микробиологии данной бактерии, факторах колонизации слизистой оболочки желудка и развитии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, зависящих от внутривидового разнообразия штаммов и наличия факторов патогенности *H. pylori*, генетической предрасположенности, состояния местных и общих иммунных факторов защиты макроорганизма, изменений микроэкологии желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, патогенез, факторы патогенности, врождённый иммунитет, пробиотики.

E.V. Dudnikova, M.A. Shestopalova

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Rostov State Medical University
Department of pediatrics and neonatology
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: mari-shestopalowa@yandex.ru

Helicobacter pylori plays a major role in the development of chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, MALT-lymphoma. The review presents modern data of epidemiology, genetics and microbiology of *H. pylori*, about the factors of colonization of gastric mucosa and occurrence of *H. pylori*-associated disorders depending on the intraspecific genetic diversity and factors of pathogenicity of *H. pylori*, genetic predisposition, local and general protective immune factors, microecology of the gastrointestinal tract of the host.

Keywords: *Helicobacter pylori*, pathogenesis, factors of pathogenicity, innate immunity, probiotics.

В последние годы активно обсуждается ведущая роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта. Вместе с тем до настоящего времени единства в этом вопросе не достигнуто.

H. pylori – граммотрицательная спиральная бактерия, впервые выделенная из ткани желудка R. Warren и B. Marshall в 1982 г., играет важную роль в развитии целого ряда заболеваний: хронического гастрита, пептической язвы, аденокарциномы, MALT-лимфомы.

Распространённость инфекции *H. pylori* имеет значительные географические особенности. В большинстве развивающихся стран более 80% населения инфицировано *H. pylori* уже в раннем возрасте. Распространённость *H. pylori* в развитых индустриальных странах в среднем находится на уровне 40% и значительно ниже у детей и подростков, чем у людей старших возрастных групп. То есть частота встречаемости *H. pylori* непосредственно связана с социально-экономическими условиями, осо-

бенно с условиями жизни в детстве. Быстрое снижение инфицированности в развитых странах связано с меньшей вероятностью заражения в детстве в связи с высокими гигиеническими требованиями и санитарными условиями, а также уменьшением количества носителей инфекции благодаря антибактериальной терапии. Период детства считается критическим для приобретения инфекции *H. pylori*. Так в развивающихся странах уровень инфицированности *H. pylori* быстро нарастает среди детей в течение первых 5 лет жизни ребёнка, а затем остаётся на постоянном стабильном высоком уровне. В западных странах распространённость *H. pylori* в детстве низкая, а затем постепенно медленно нарастает среди взрослых менее чем на 0,5% в год [1].

Точные механизмы передачи инфекции *H. pylori* неизвестны. *H. pylori* обнаруживается только у людей и некоторых приматов. Заражение происходит от человека человеку фекально-оральным или орально-оральным путём. В пользу этого свидетельствует обнаружение *H. pylori*



в слюне, рвотных массах, желудочном рефлюктате и в фекалиях [2]. Однако какой из источников является основным полностью не понятно. Очевидно, что заражение чаще всего происходит в раннем детстве от близких родственников. Так как наиболее тесный контакт у ребёнка в начале жизни с матерью, то обсуждается проблема передачи инфекции от матери и роли в этом грудного вскармливания [3].

IgG к *H.pylori* проникают через плаценту. Поэтому ребёнок, рожденный от серопозитивной к *H.pylori* матери, может иметь антитела к *H.pylori* в крови [4]. Риск заражения *H.pylori* в течение первых полутора лет жизни чрезвычайно низок, если ребёнок находится на естественном вскармливании, благодаря наличию в грудном молоке высокого уровня IgA к *H.pylori*, что предупреждает адгезию микроорганизма к желудочному эпителию [5]. В то же время в популяционном исследовании в Германии была показана зависимость наличия инфекции *H.pylori* у ребёнка от инфицированности матери, более высокая распространённость инфекции среди детей, находящихся на естественном вскармливании даже непродолжительное время, увеличение вероятности инфицирования при удлинении срока кормления грудным молоком, что объясняется длительным контактом с источником инфекции – матерью [6].

Ассоциированные с *H.pylori* гастродуоденальные заболевания отличаются большим разнообразием клинических, эндоскопических и морфологических проявлений. Вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и до настоящего времени не решен. Большинство авторов высказывает предположение о ведущем значении внутривидового разнообразия штаммов *H.pylori*, генетической предрасположенности, характера иммунного ответа, длительности заболевания, степени обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки желудка [7].

Колонизация *H.pylori* сама по себе не является ещё заболеванием, но расценивается как условие для возможного развития различных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта, а также, возможно, гепатобилиарной зоны [8; 1].

Способность различных штаммов к адгезии и инвазии благодаря наличию тех или иных факторов патогенности, а также индивидуальные особенности рецепторов адгезии макроорганизма и будут определять, разовьётся или нет ассоциированное с *H.pylori* заболевание, какова будет тяжесть течения этого заболевания [1]. Интересен тот факт, что различные штаммы *H.pylori* могут быть выделены одновременно у одного и того же пациента. Происходит это в силу высокой нестабильности генома *H.pylori* и постоянно происходящего обмена генетическим материалом между штаммами, а также внутривидовых перестроек с формированием новых аллельных вариантов [9]. Вполне вероятно, что активная модификация генома и формирование определённой фенотипической фазовой вариации преимущественно с выраженными патогенными свойствами является защитной реакцией микроорганизма на изменяющиеся условия его существования, а именно - применение антибиотиков, изменение микробного окружения, изменение кислотности.

В настоящее время идентифицирован ряд факторов вирулентности *H.pylori*.

Одним из ключевых факторов патогенности *H.pylori* является цитотоксичный протеин, детерминированный

геном *cagA* (cytotoxin associated gene), который входит в состав острова патогенности *Sag-PAI*. Повреждающий механизм связан с индукцией синтеза таких мощных провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-8, интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухоли клетками эпителия слизистой желудка и 12-перстной кишки, а также активацией нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Другим важным фактором патогенности *H.pylori* является *VacA* (вакуолизирующий цитотоксин), вызывающий вакуолизацию эпителиоцитов за счёт образования пор в мембране, активации выхода лизосомальных ферментов, взаимодействия с элементами цитоскелета клетки. Кроме этого, вакуолизирующий цитотоксин является индуктором апоптоза и иммуномодулятором [1].

Согласно некоторым исследованиям определённую роль играют: *IceA*, синтезируемый при контакте *H.pylori* с эпителиоцитами; *UreA* – уреазы, гидролизующая мочевину и, таким образом, защищающая *H.pylori* от действия низкой pH (соляной кислоты); регулятор захвата железа (*ferric uptake regulator* – *Fur*), *RibA*-гемолизин. Имеет значение подвижность микробных клеток и связанный с нею хемотаксис, способствующие проникновению *H.pylori* в толщу слизи, а также адгезины (*BabA* (*HopS*), *OipA* (*HopH*), *SabA* (*HopP*)), связывающиеся с муцином, гликопротеинами, гликолипидами и фосфолипидами. Известен протеин, связывающий плазминоген и превращающий его в активный плазмин, обладающий выраженной протеолитической активностью, гидролизующий коллаген, фибронектин, фиурин, способствующий деградации тканей [10; 1; 11]. Определённую роль играет и липополисахарид *H.pylori*, фазовые вариации О-специфических боковых цепей которого имеют иммунологическое родство с Lewis-антигенами всех групп крови человека, что обуславливает феномен антигенной мимикрии [12]. Также играют роль в патогенезе инфекции белки теплового шока *H.pylori*, которые стимулируют выработку макрофагами интерлейкина-8 [13].

Однако, с другой стороны, накоплены убедительные данные о том, что ни один из этих факторов не является предиктором развития заболевания и не определяет тяжести поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14; 15].

Адгезия *H.pylori* к желудочному эпителию является критическим событием в развитии инфекционного процесса. Поскольку хеликобактер является обитателем слизистой оболочки, он приобрёл механизмы преодоления неспецифических защитных факторов слизистой оболочки желудка. Во-первых, хеликобактер способен связываться с муцинами слюны и желудка [16; 17]. С одной стороны, это защитный механизм, предотвращающий связывание хеликобактера непосредственно с поверхностью эпителиальной клетки, а с другой стороны, это механизм, позволяющий микробу укрепиться в слизи. А так как *H.pylori* обладает возможностью вырабатывать протеолитические ферменты, разрушающие муцины, то это позволяет в дальнейшем адгезироваться к желудочному эпителию.

Вероятно, ротовая полость является резервуаром для *H.pylori*. В пользу этого свидетельствует способность *H.pylori* связываться с муцинами слюны [17], адгезировать к эпителиальным клеткам щеки, а также к *Fusobacterium nucleatum* и *Fusobacterium periodonticum*, часто обнаруживаемым в зубном налёте. Также *H.pylori* способен адгезировать к дрожжеподобным грибам рода *Candida*, особенно *Candida tropicalis* [18].



Очевидно, что не только сам по себе *H. pylori*, но и его микробное окружение будут определять способность к колонизации слизистой и проявлению патогенных свойств *H. pylori*.

В слизистой оболочке желудка при различных воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях могут проявлять свои патогенные свойства не только *H. pylori*, но и другие микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре (стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida* и др.). Однако остаётся далеко не выясненным характер выраженности признаков патогенности условно-патогенных микроорганизмов, их взаимоотношения между собой и *H. pylori*, состояние местного и общего иммунитета, на фоне которого проявляется их патогенный потенциал [10].

Патогенез развития воспаления при действии *H. pylori* связан с индукцией синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли (ФНО-α) клетками эпителия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с последующей активацией нейтрофилов и мононуклеарных клеток [1]. При этом одним из путей активации секретируемых данных провоспалительных цитокинов является взаимодействие *H. pylori* с толл-подобными рецепторами (TLR) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, играющими ключевую роль во врожденном иммунитете [19].

Изначально считалось, что по аналогии с другими инфекционными агентами слизистых оболочек преимущественной защитной реакцией организма на наличие *H. pylori* является выработка специфических антител. Это подтверждали некоторые эксперименты на животных [1], исследования по содержанию антител к *H. pylori* в грудном молоке [5]. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что роль гуморального иммунитета в развитии взаимоотношений между *H. pylori* и организмом достаточно мала, а иммунный ответ развивается преимущественно по Th1 механизму [20]. Тем не менее элиминации инфекции из организма не происходит.

Этот факт объясняется тем, что через Th1 реализуется клеточный иммунный ответ, в то время как для борьбы с внеклеточными патогенами нужен гуморальный иммунитет, а основной пул *H. pylori* представлен внеклеточно расположенными микроорганизмами. Но внеклеточные *H. pylori*, по-видимому, не являются достаточными стимуляторами для образования антител.

Объяснить преимущественную активацию иммунной системы по Th1 механизму можно с позиций взаимодействия *H. pylori* с образраспознающими рецепторами. Как грам-отрицательный микроорганизм, *H. pylori* должен был преимущественно активировать TLR4. Однако липополисахарид *H. pylori* является слабым активатором TLR4 и в большей степени распознаётся TLR2, а флагеллин *H. pylori* – TLR5 [19].

Но в отличие от других грам-отрицательных бактерий, *H. pylori* не приводит к выраженной активации реакций врожденного иммунитета через взаимодействие с TLR [21]. Предполагается основная роль TLR-независимых механизмов, в частности в реакции на появление белков теплового шока [22].

Петидогликан *H. pylori*, который попадает в эпителиальную клетку при наличии у *H. pylori* *cag PAI*, взаимодействует с другим типом образраспознающих рецепторов – с NOD-рецепторами. Каскад сигналов, запускаемых

при активации NOD-1 рецепторов, возможно, является ключевым в инициации воспаления в слизистой [19].

Реакция макрофагов на присутствие *H. pylori* также не является характерной для облигатного патогена. Показано, что *H. pylori* может ингибировать фагоцитоз. Но слабость фагоцитарного звена заключается не столько в сниженной антихеликобактерной активности макрофагов, сколько нарушенными процессами презентирования антигенов *H. pylori* дендритными клетками, что является ключевым фактором для включения адаптивного иммунитета в защиту и соответственно исхода инфекционного процесса [1].

Интересно, что в отличие от других внеклеточных патогенов, *H. pylori* индуцирует синтез дендритными клетками интерлейкина-12 (ИЛ-12), но не ИЛ-6 и интерлейкина-10 (ИЛ-10) [23].

Регуляторные Т-клетки, продуцирующие ИЛ-10, считаются одним из ключевых факторов, регулирующих индуцированное *H. pylori*-воспаление и позволяющее *H. pylori* персистировать в слизистой оболочке желудка. Так, было показано, что *H. pylori* не может существовать у мышей, нокаутированных по ИЛ-10. Однако при недостатке CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов развивались более тяжёлые формы гастритов на фоне сниженной микробной колонизации слизистой желудка [24; 25].

Таким образом, все заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, являются не следствием прямого повреждающего действия микроорганизма, но связаны с активностью иммунного ответа к *H. pylori*, а именно Т-клеточного звена иммунитета [1; 19].

Долгое время считалось, что *H. pylori* является исключительно внеклеточным микроорганизмом. Однако неэффективность антибиотиков в схемах эрадикационной терапии, не проникающих внутрь клетки у части пациентов, а также преимущественный иммунный ответ по Th1 типу позволял предполагать наличие внутриклеточных форм существования *H. pylori*. К тому же дальнейшие исследования с помощью электронной микроскопии биоптатов инфицированных *H. pylori* людей смогли обнаружить микроорганизм или его части непосредственно внутри клеток, в частности в клетках аденокарциномы желудка [26; 27].

Внутриклеточная ниша позволяет *H. pylori* сохранять свою популяцию в возникших неблагоприятных условиях, например, при применении антибиотиков, а также уходить от иммунного ответа. А в связи с выше описанными механизмами активации образраспознающих рецепторов, возможно, момент проникновения внутрь клетки и иницирующие его факторы и являются ключевыми в развитии длительно текущего хронического воспаления. Одним из индикаторов того, что *H. pylori* переживает неблагоприятные условия, может стать выработка им белков теплового шока.

Все эти факты так и оставляют вопрос открытым, является ли *H. pylori* облигатным патогеном или всё же симбионтом?

Существует концепция, согласно которой *H. pylori* является составной частью микробиоценоза человека на протяжении многих тысячелетий, но под влиянием неблагоприятных факторов способность *H. pylori* к быстрым мутациям приводит к появлению бактерий с ярко выраженными патогенными свойствами. Поэтому в рамках этой теории применение антибиотиков и проведение собственно эрадикации *H. pylori* является механизмом се-



лекции всё более агрессивных и устойчивых к антибактериальной терапии микроорганизмов [28].

Президент американского общества инфекционных болезней Мартин Блэйзер также считает, что *H. pylori* является представителем индигенной флоры млекопитающих, который коэволюционировал вместе с людьми и приспособился к существованию в определённой нише, выполняя функции регуляции кислотопродукции и местной иммунной системы [29]. Исследования M.J. Blaser говорят о защитной роли *H. pylori* в отношении развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [30]. Также наблюдается обратная зависимость между присутствием в желудке у детей *H. pylori* и развитием бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний [29]. Лишь сочетание патогенных свойств микроорганизма, появившихся вследствие его высокой генетической изменчивости, и комплекса предрасполагающих факторов приводят к развитию тяжёлых воспалительных и опухолевых поражений желудка.

M.J. Blaser полагает, что утрата данного микроорганизма не пройдёт без отрицательных последствий для человека и будет выражаться и уже выражается в росте распространённости ожирения, диабета, аллергических заболеваний [29]. Также есть данные о положительном влиянии хеликобактерной инфекции на формирование противотуберкулёзного иммунитета [31].

Эту точку зрения поддерживают и Чернин В.В. с соавторами [10]. Они относят *H. pylori* к представителям условно-патогенной флоры. А активация одного из представителей мукозной флоры ЖКТ возможна только при нарушениях в микроэкологической нише и развитии дисбактериоза. Одним из основных механизмов активации факультативной условно-патогенной микрофлоры в эзофагогастроуденальной зоне при эзофагите, хроническом гастрите и язвенной болезни является нарушение целостности слизистой оболочки, развитие микроциркуляторных расстройств, дистрофических, воспалительно-некротических процессов, приводящих к снижению её барьерной функции, создающих благоприятные условия для развития дисбактериоза. Следствием нарушенной микроэкологии является, по-видимому, усиление воспалительно-некротических процессов в эзофагогастроуденальной зоне. Из этого можно сделать вывод, что *H. pylori* не может рассматриваться в качестве единственного этиологического фактора в развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита, а его патогенетическое действие должно рассматриваться в комплексе с другими условно-патогенными микроорганизмами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В этом аспекте интересным представляются опыт использования пробиотических штаммов микроорганизмов в схемах эрадикации *H. pylori*. Предполагается несколько путей благоприятного влияния пробиотиков на состояние слизистой оболочки желудка при наличии

хеликобактерной инфекции. Неиммунологические механизмы связаны с конкуренцией *H. pylori* за рецепторы адгезии, выработкой антимикробных субстанций, стимуляцией продукции слизи и, как следствие, стабилизацией слизистого барьера желудочно-кишечного тракта [32].

Пробиотики могут модифицировать иммунологический ответ организма путём взаимодействия с эпителиальными клетками и модуляции секреции противовоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая выраженность воспаления в слизистой оболочке желудка. Исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирующее влияние *L. salivarius* на индуцированную *H. pylori* продукцию ИЛ-8. Пробиотические препараты в экспериментах на животных приводили к снижению в сыворотке крови специфических антител к *H. pylori*, редукции воспалительного процесса в желудке, а также к стимуляции выработки секреторных IgA. Тем не менее изолированное назначение пробиотиков не элиминирует *H. pylori* из организма, хотя и приводит к уменьшению обсеменённости слизистой оболочки и уменьшает выраженность воспаления [33].

Результаты клинических исследований влияния пробиотиков при их включении в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* на результат лечения противоречивы. В ряде работ показано увеличение эффективности эрадикационной терапии при её сочетании с пробиотиками [34]. Подобный результат связывают не только с непосредственным антагонистическим влиянием пробиотических штаммов на *H. pylori*, но и с лучшим комплаенсом терапии в силу уменьшения частоты антибиотик-ассоциированной диареи и других нежелательных явлений [33]. В нескольких других исследованиях не выявлено повышения эффективности эрадикации на фоне приёма пробиотиков [35; 36].

Существует мнение, что пробиотики могут предотвратить развитие язвенной болезни и рака желудка благодаря благотворному влиянию на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и ослаблению агрессии *H. pylori* даже при отсутствии его эрадикации. К тому же, вероятно, что аттенуированная пробиотиками инфекция, профилактируя рефлюкс-эзофагит и его осложнения, для макроорганизма более благоприятное явление, чем полное отсутствие *H. pylori* [33].

Все эти данные подтверждают тот факт, что, несмотря на пристальный интерес к хеликобактерной инфекции на протяжении более двух десятилетий, остаётся ещё много пробелов в понимании роли этого микроорганизма в этиологии и патогенезе заболеваний человека. В первую очередь это касается отсутствия целостного представления о взаимодействии *H. pylori* с другими представителями микрофлоры желудочно-кишечного тракта и об условиях реализации данной бактерией своих патогенных свойств, связанных с изменением микробного окружения, состоянием местных и общих иммунных факторов защиты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kusters J.G., van Vliet A., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection //Clinical Microbiology Reviews. - 2006. - V.19(3). - P.449-490.
2. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review //Helicobacter. - 2004. - V.9. - P.115-123.
3. Konno M., Fujii N., Yokota S. et al. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method //J. Clin. Microbiol. - 2005. - V.43. - P.2246-2250.
4. Bunn J.E., Thomas J.E., Harding M. et al. Placental acquisition of maternal specific IgG and *Helicobacter pylori* colonization in infancy //Helicobacter. - 2003. - V.8(5). - P.568-72.
5. Thomas J. E., Bunn J. E., Kleanthous H. et al. Specific immunoglobulin A antibodies in maternal milk and delayed *Helicobacter pylori* colonization in Gambian infants //Clin. Infect. Dis. - 2004. - V.39. - P.1155-1160.
6. Rothenbacher D., Bodeb G., Brenner H. History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany //International Journal of Epidemiology. - 2002. - V.31. - P.632-637.
7. Корниенко Е.А., Антонов П.В., Нажиганов О.Н. и др. О причинах вариабельности *Helicobacter Pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей //PMЖ. - 2003. - №11(13). - С.782-786.
8. Исаева Г.Ш., Абузарова Э.Р., Валеева Ю.В. И др. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы //Журн. Микробиол. - 2009. - №2ю — С.96-101.
9. Lundin A., Björkholm B., Kupersmidt I. et al. Slow Genetic Divergence of *Helicobacter pylori* Strains during Long-Term Colonization //Infection and Immunity. - 2005. - V.73(8). - P.4818-4822.
10. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. - 200с.
11. Miles S., Piazzuelo M.B., Semino-Mora C. et al. Detailed in vivo Analysis of the Role of *Helicobacter pylori* Fur in Colonization and Disease //Infect. Immun. - 2010. - V.78(7). - P.3072-3082.
12. Appelmek B.J., Monteiro M.A., Martin S. L. et al. Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens //Trends Microbiol. - 2000. - V.8. - P.565-570.
13. Zhao Y., Yokota K., Ayada K. et al. *Helicobacter pylori* heat-shock protein 60 induces interleukin-8 via a Toll-like receptor (TLR)2 and mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway in human monocytes //J. Med. Microbiol. - 2007. - V.56. - P.154-164.
14. Takata T., El-Omar E., Camorlinga M. et al. *Helicobacter pylori* does not require Lewis X or Lewis Y expression to colonize C3H/HeJ mice //Infect. Immun. - 2002. - V.70. - P.3073-3079.
15. Yamaoka Y., Kikuchi S., el-Zimaity H.M. et al. 2002. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production //Gastroenterology. - 2002. - V.123. - P.414-424.
16. Magalhães A., Reis C.A. *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors //Braz. J. Med. Biol. Res. - 2010. - V.43(7). - P.611-618.
17. Linden S.K., Wickstrom C., Lindell G. et al. Four modes of adhesion are used during *Helicobacter pylori* binding to human mucins in the oral and gastric niches //Helicobacter. - 2008. - V.13(2). - P.81-93.
18. Dowsett S.A., Kowolik M.J. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? //Crit. Rev. Oral. Biol. Med. - 2003. - V.14(3). - P.226-233.
19. Peek R.M., Jr., Fiske C., Wilson K.T. Role of Innate Immunity in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Malignancy //Physiol. Rev. - 2010. - V.90(3). - P.831-858.
20. Smythies L.E., Waites K.B., Lindsey J.R. et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice //J. Immunol. - 2000. - V.165. - P.1022-1029.
21. Lee S.K., Stack A., Katzowitsch E. et al. *Helicobacter pylori* flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TLR5 //Microbes Infect. - 2003. - V.5. - P.1345-1356.
22. Gobert A.P., Bambou J.C., Werts C. et al. *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 mediates interleukin-6 production by macrophages via a toll-like receptor (TLR)-2-, TLR-4-, and myeloid differentiation factor 88-independent mechanism //J. Biol. Chem. - 2004. - V.279. - P.245-250.
23. Guiney D.G., Hasegawa P., Cole S.P. *Helicobacter pylori* preferentially induces interleukin 12 (IL-12) rather than IL-6 or IL-10 in human dendritic cells //Infect. Immun. - 2003. - V.71. - P.4163-4166.
24. Chen W., Shu D., Chadwick V.S. *Helicobacter pylori* infection: mechanism of colonization and functional dyspepsia. Reduced colonization of gastric mucosa by *Helicobacter pylori* in mice deficient in interleukin-10 //J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. - V.16. - P.377-383.
25. Raghavan S., Fredriksson M., Svennerholm A.M. et al. Absence of CD4+CD25+ regulatory T cells is associated with a loss of regulation leading to increased pathology in *Helicobacter pylori*-infected mice //Clin. Exp. Immunol. - 2003. - V.132. - P.393-400.
26. Petersen A.M., Krogfelt K.A. *Helicobacter pylori*: an invading microorganism? A review //Immunol. Med. Microbiol. - 2003. - V.36. - P.117-126.
27. Rieder G., Fischer W., Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules //Curr. Opin. Microbiol. - 2005. - V.8. - P.67-73.
28. Циммерман Я.С. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по материалам консенсусов «Маастрихт-1-3»): 1996-2005 //Клиническая медицина. - 2007. - №8. - С.9-14.
29. Cover T.J., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease; Inverse Associations of *Helicobacter pylori* With Asthma and Allergy. - 2009. - V.136(6). - P.1863-73.
30. Blaser M.J. Disappearing Microbiota: *Helicobacter pylori* Protection against Esophageal Adenocarcinoma //Cancer Prevention Research. - 2008. - V.1. - P.308-311.
31. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V. et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis //PLoS One. - 2010. - V.5(1). - P. e8804.
32. Kim T.S., Hur J.W., Yu M.A. et al. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria //J. Food Prot. - 2003. - V.66. - P.3-12.
33. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and Probiotics //J. Nutr. - 2007. - V.137. - P.812-818.
34. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized, double-blind study //J. Clin. Gastroenterol. - 2005. - V.39. - P.692-8.
35. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study //Am. J. Gastroenterol. - 2002. - V.97. - P.2744-9.
36. Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T. et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy—a placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study //Aliment Pharmacol Ther. - 2005. - V.21. - P.1263-72.

ПОСТУПИЛА: 31.03.2011