© Коллектив авторов, 2021

Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Светлова М.В.

Результаты взаимодействия эпителия желудка с *Helicobacter pylori*: повреждение клеток, участие эпителиоцитов в иммунном ответе, канцерогенез

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 603950, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Резюме

H. pylori вызывает хроническую инфекцию у половины населения планеты. У большинства зараженных людей эта инфекция протекает бессимптомно, но у некоторых она приводит к развитию гастрита, язвенной болезни, лимфомы и аденокарциномы желудка. *H. pylori* обладает большим арсеналом факторов вирулентности, которые повреждают или активно манипулируют эпителиальными клетками и клетками иммунной системы для длительного выживания патогена в организме хозяина. Хроническое влияние микроорганизма на сигналинг и экспрессию генов в эпителии, равно как и действие провоспалительных медиаторов, образующихся в ходе малоэффективного антимикробного клеточного иммунного ответа, может приводить к злокачественной трансформации клеток эпителия и ускорению роста опухоли. В обзоре приведены данные о молекулярных механизмах цитотоксического и канцерогенного действия факторов вирулентности *H. pylori*, описаны защитные реакции, реализуемые эпителиоцитами в ответ на инфекцию.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; факторы вирулентности; эпителий желудка; хемокины; иммунный ответ; воспаление; канцерогенез

Статья поступила 07.05.2021. Принята в печать 16.08.2021.

Для цитирования: Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Светлова М.В. Результаты взаимодействия эпителия желудка с *Helicobacter pylori*: повреждение клеток, участие эпителиоцитов в иммунном ответе, канцерогенез. Иммунология. 2021; 42 (5): 552–560. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-552-560>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Талаев Владимир Юрьевич –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией
клеточной иммунологии
ФБУН ННИИЭМ
им. акад. И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора, Нижний Новгород,
Российская Федерация
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Talayev V.Yu., Babaykina O.N., Svetlova M.V.

Results of the interaction of gastric epithelium with *Helicobacter pylori*: cell damage, participation of epithelial cells in the immune response, carcinogenesis

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service (Rospotrebnadzor), 603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

H. pylori causes chronic infection in about half of the world's population. In most people infected, this infection is asymptomatic, but in some it leads to the development of gastritis, peptic ulcer disease, lymphoma or gastric adenocarcinoma. *H. pylori* possesses a large arsenal of virulence factors that damage or actively manipulate epithelial cells and cells of the immune system for the long-term survival of the pathogen in the host organism. The chronic influence of the microorganism on signaling and gene expression in the epithelium, as well as the action of pro-inflammatory mediators formed during a poorly effective antimicrobial cellular immune response, can lead to malignant transformation of epithelial cells and accelerate tumor growth.

For correspondence
Vladimir Yu. Talayev – MD, PhD,
Professor, Head of the
Cellular Immunology Laboratory,
Academician I.N. Blokhina
NNSRIEM of Rospotrebnadzor,
Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

The review provides data on the molecular mechanisms of the cytotoxic and carcinogenic effects of *H. pylori* virulence factors, describes the protective reactions triggered by epithelial cells in response to infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*; virulence factors; gastric epithelium; chemokines; immune response; inflammation; carcinogenesis

Received 07.05.2021. Accepted 16.08.2021.

For citation: Talayev V.Yu., Babaykina O.N., Svetlova M.V. Results of the interaction of gastric epithelium with *Helicobacter pylori*: cell damage, participation of epithelial cells in the immune response, carcinogenesis. Immunologiya. 2021; 42 (5): 552–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-552-560> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

H. pylori – грам-отрицательная спиралевидная подвижная микроаэрофильная бактерия, способная паразитировать в желудке и на участках желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке человека [1]. Инфекция, вызываемая этим микроорганизмом, чрезвычайно широко распространена в человеческой популяции: считается, что около половины населения планеты заражены хеликобактером. Передача *H. pylori* от человека к человеку происходит при тесных и длительных бытовых контактах, в первую очередь внутри семьи [2, 3]. Часто инфицирование происходит в детском возрасте и, в отсутствие лечения, ведет к длительной, иногда пожизненной персистенции *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

H. pylori был охарактеризован его первооткрывателями В.Дж. Маршалл и Дж.Р. Варрен как возбудитель гастрита и язвенной болезни [1]. К настоящему времени показано, что этот микроорганизм является одним из основных этиологических факторов развития гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой желудка (MALT) [4–7]. В то же время развитие клинических форм заболевания не является самым типичным результатом инфицирования, и как минимум у 85 % зараженных инфекция протекает бессимптомно [8]. По-видимому, развитие манифестных форм этой инфекции зависит от вирулентности микроорганизма [9, 10], а также от состояния человека, в частности от наследственных особенностей иммунной системы. Так, с повышенным риском развития язвенной болезни при инфицировании *H. pylori* ассоциированы определенные варианты полиморфизма генов интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли α (ФНОα), а с риском развития рака желудка ассоциированы варианты полиморфизма генов ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-1β, ФНОα, а также молекул внутриклеточной передачи сигналов от паттерн-распознающих Toll- и Nod-подобных рецепторов (TLR и NOD соответственно) [8].

Колонизация слизистой желудка

Люминальную поверхность желудка выстилает монослой высокого призматического эпителия, покрытый

сплошным защитным слоем слизи. Слой эпителия инвагинирует в собственную пластинку с образованием нескольких типов желез желудка. Кардиальные железы расположены ближе к пищеводу, в основном они выстланы мукоцитами, вырабатывающими слизистый секрет. Собственные железы расположены на дне и в теле желудка. Они образованы несколькими видами эпителиоцитов: главными и париетальными клетками, мукоцитами, шеечными экзокриноцитами и несколькими типами эндокриноцитов, включая энтерохромаффиноподобные (ECL) клетки. Главные клетки вырабатывают пепсиноген и химозин. Париетальные клетки поставляют ионы H⁺ в просвет желудка для синтеза HCl, а ионы гидрокарбонатов направляют в собственную пластинку, откуда они транспортируются сначала в покровные эпителиальные клетки, а затем в слой слизи для нейтрализации кислоты внутри этого защитного слоя. Шеечные экзокриноциты отвечают за регенерацию эпителия. Клетки ECL продуцируют гистамин. Пилорические железы в антральном отделе желудка, помимо мукоцитов, содержат эндокриноциты, секретирующие пептидные гормоны: гастрин, соматостатин, вазоинтестинальный пептид и бомбезин. Наиболее актуальными в контексте рассматриваемой темы являются следующие функции этих гормонов. Бомбезин стимулирует секрецию гастрина. Гастрин индуцирует высвобождение ECL-клетками гистамина, который в свою очередь усиливает выработку кислоты и пищеварительных ферментов. Соматостатин подавляет выработку кислоты и кислотоиндуцирующих медиаторов – гастрина и гистамина. Колонизация *H. pylori* в основном ограничивается антральным отделом желудка, железы которого содержат эндокриноциты, но практически лишены кислотообразующих париетальных клеток [11].

При инфицировании *H. pylori*, оказавшись в полости желудка, нейтрализует кислоту желудочного сока аммонием и HCO₃⁻ за счет действия бактериальных ферментов уреазы и α-карбоангидразы [12]. Затем микроорганизм, продвигаясь с помощью жгутиков и растворяя слизь муколитическими ферментами, внедряется в слой слизи, покрывающий эпителий [13]. Отныне этот слой слизи будет защищать от агрессивных компонентов желудочного сока не только эпителий, но и возбуди-

теля инфекции, и станет основной зоной размножения *H. pylori*. Около 20 % микроорганизмов с помощью липополисахарида (ЛПС) и мембранных белков-адгезинов подгрупп Нор и Ног прикрепляется к апикальной поверхности эпителия. Часть микроорганизмов мигрирует в железы желудка, используя регулятор хемотаксиса ChePer [12, 14]. Адгезировавшиеся микроорганизмы используют поверхность эпителия и железы желудка как дополнительные репликативные ниши, повреждая эпителиальные клетки секретирруемыми и инъекционными токсинами [8].

Повреждение эпителия факторами вирулентности *H. pylori*

Наиболее агрессивным инъекционным токсином *H. pylori* является эффекторный криптический белок CagA. Его наличие рассматривается как фактор риска развития язвенной болезни и рака желудка [15]. Для действия CagA требуется непосредственный контакт возбудителя с эпителиальной клеткой, при котором осуществляется введение этого токсина внутрь клетки с помощью системы секреции IV типа (T4SS) [16]. Элементы этой системы кодируются в острове патогенности цитотоксин-ассоциированных генов (*cagPAI*). Критическим этапом транслокации CagA является связывание специализированных компонентов T4SS с интегриновыми рецепторами на эпителиальных клетках. В этом процессе участвует молекула CagL, которая входит в состав пилей, соединяющих *H. pylori* и эпителиоцит, и взаимодействует с интегрином $\alpha 5 \beta 1$ [17]. Еще один компонент T4SS, молекула CagH, также связывает интегрин, участвует в транслокации токсина и индуцирует секрецию ИЛ-8 эпителиальными клетками. Также в транслокации CagA участвуют продукты генов *cagG* и *orf17*, причем с наличием последнего связан больший риск развития язвенной болезни [18].

Инъекционная в клетку молекула CagA локализуется на плазматической мембране и подвергается фосфорилированию протеинкиназами Src и Abl клетки-хозяина. Фосфорилированный CagA активирует фосфатазу SHP-2 и киназы ERK1 и 2. Эти молекулы являются ключевыми элементами одного из путей внутриклеточной передачи активационных сигналов митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК). В норме сигнальный путь ERK (или МАРК1) в разных клетках активируется различными физиологическими регуляторами, в частности в эпителиоцитах – эпидермальным фактором роста (EGF). Индуцированная CagA активация ERK-сигналинга приводит к устойчивой реорганизации цитоскелета с утратой полярности и удлинением клеток (фенотип «колибри»), разрушению контактов между эпителиоцитами и другим морфологическим изменениям, напоминающим безудержную стимуляцию фактором роста [19]. Нефосфорилированная форма CagA также обладает биологической активностью и способна взаимодействовать с адаптерным белком Grb2 [20], который участвует в передаче сигнала от рецептора EGF к киназам сигнального пути ERK. Также нефосфорили-

рованный CagA может нарушать межклеточные соединения и барьерную функцию эпителия, напрямую взаимодействуя с каркасным белком ZO-1 и соединительным адгезионным белком JAM, которые являются важными компонентами плотных контактов [21].

Основным секретиремым токсином *H. pylori* является вакуолизирующий цитотоксин А (VacA). Ген этого экзотоксина присутствует в каждом штамме *H. pylori* и включает 3 области: сигнальную (*s*), среднюю (*m*) и промежуточную (*i*). Каждая из этих областей существует в 2 аллельных вариантах, причем продукция и активность токсина определяется их химерной комбинацией [10]. Исследования *in vitro* показали, что штаммы, содержащие ген *vacAs1/m1*, продуцируют большое количество активного токсина, штаммы с *vacAs1/m2* – умеренное количество, а штаммы с *vacAs2/m2* слабо продуцируют или вовсе не продуцируют токсин [22]. Большинство клинических изолятов вирулентных штаммов имеют аллели *s1/i1/m1*, которые, в частности, связаны с высоким риском развития аденокарциномы желудка. При действии на эпителиоцит VacA связывается со сфингомиелинами липидных рафтов и подвергается эндцитозу [23]. Также роль рецепторов для VacA могут играть трансмембранные тирозинфосфатазы RPTP α и RPTP β . Поглощенный клеткой VacA внедряется в мембрану эндосомы, полимеризуется и активирует АТФазу V-типа с образованием анион-селективных каналов, что ведет к снижению pH и поступлению анионов внутрь вакуоли. Под действием осмотического давления в вакуоли поступает жидкость, что приводит к их набуханию, слиянию, разрыву клеточной мембраны и гибели эпителиоцита [24]. Также VacA может проникать в митохондрии, где накапливается на их внутренней мембране и образует ионные каналы. Это ведет к потере потенциала мембраны митохондрий и запуску апоптоза с привлечением проапоптотических белков Bax и Bak и высвобождением цитохрома C [25]. В меньших дозах VacA нарушает работу эндосом, фагосом и цитоскелета эпителиоцитов, усиливает аутофагию, ингибирует пролиферацию, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ослабляет синтез HCl. Наконец, VacA может изменять функции клеток иммунной системы, включая лимфоциты, макрофаги (МФ), эозинофилы, тучные и дендритные клетки (ДК) [26].

Еще одним фактором вирулентности *H. pylori* является сериновая протеаза HtrA (high temperature requirement A). Основной функцией HtrA является устранение aberrантных белков из оболочки микробной клетки, что особенно важно для выживания бактерий, находящихся в агрессивной среде [27]. HtrA, секретиремый *H. pylori* в окружающую среду, может расщеплять компоненты адгезивных соединений (Е-кадгерин), плотных контактов (клаудин-8 и окклюдин) и белки внеклеточного матрикса (фибронектин и агрекан) и тем самым «разрыхлять» слой эпителиальных клеток для создания дополнительных ниш адгезии и размножения [28].

Другой детерминантой вирулентности является ген *iceA* (induced by contact with epithelium gene A), который экспрессируется при контакте *H. pylori* с эпителием желудка и кодирует CTAG-специфическую эндонуклеазу. Этот ген существует в 2 аллельных вариантах: *iceA1* и *iceA2*. Наличие аллеля *iceA1* связано с продукцией ИЛ-8 эпителиоцитами, развитием острого антрального гастрита, язвенной болезни желудка и аденокарциномы пищевода [29].

Еще один фактор вирулентности *H. pylori*, γ -глутамилтранспептидаза (GGT), катализирует превращение глутамина и глутатиона в глутамат. GGT приводит к дефициту глутамина и глутатиона в эпителиоцитах, вызывает выработку аммиака и образование активных форм кислорода. Эти продукты вызывают остановку клеточного цикла и некроз эпителиальных клеток желудка. GGT-зависимый синтез аммиака способствует устойчивости *H. pylori* к низким значениям pH в желудке, а образующийся глутамат включается в азотный и углеродный обмен бактерии. Кроме того, GGT *H. pylori* активирует сигнальный путь от рецептора EGF, что может иметь отношение к канцерогенезу, а также активирует провоспалительные функции за счет индукции синтеза циклооксигеназы-2 (COX-2), индуцибельной NO-синтазы и ИЛ-8 [30]. При действии на клетки иммунной системы GGT *H. pylori* индуцирует толерогенный фенотип у ДК и подавляет активность эффекторных Т-клеток. Кроме того, GGT *H. pylori* способствует избирательному привлечению CD8⁺-Т-клеток в слизистую оболочку желудка и повышению уровня провоспалительного интерферона- γ (ИФН- γ) [31].

Вклад в повреждение эпителия может вносить белок HP-NAP (белок *H. pylori*, активирующий нейтрофилы), который содержится в цитозоле бактерий, экспрессируется на их поверхности и может высвобождаться при аутолизе. Этот белок способен привлекать нейтрофилы, моноциты и тучные клетки в слизистую оболочку желудка и вызывать их активацию. Инфильтрирующие слизистую желудка нейтрофилы повреждают эпителиоциты путем генерации активных форм кислорода, гистамина и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-23. Кроме того, HP-NAP может взаимодействовать с TLR2 и активировать ДК по MyD88/TIRAP-зависимому сигнальному пути, повышая уровень секреции ИЛ-12 и снижая секрецию противовоспалительного ИЛ-10. Это свойство HP-NAP способствует сдвигу созревания антиген-специфических Т-клеток в сторону провоспалительных Т-хелперов 1-го типа (Th1) и ослаблению созревания Th2 [32, 33]. Кроме того, HP-NAP участвует в адгезии бактерий и защите их ДНК от повреждения в условиях окислительного стресса, а также может связывать ионы железа, однако значение этой сидерофорной функции HP-NAP в патогенезе инфекции *H. pylori* является дискуссионным [32].

Секретируемая пептидилпролил-цис-транс-изомераза *H. pylori* (HP0175) – еще один потенциально канцерогенный белок микроорганизма, влияющий на активацию эпителиоцитов и воспаление в инфицирован-

ной ткани. Он активирует сигналинг от рецептора EGF и от TLR4, индуцирует продукцию ИЛ-6 макрофагами, ИЛ-17 и ИЛ-21 Th17-лимфоцитами, что в свою очередь стимулирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 [34, 35]. Продукция металлопротеиназ и VEGF в опухолях способствует ангиогенезу, прогрессии и метастазированию карциномы.

Активация эпителиоцитов факторами *H. pylori*

H. pylori вызывает не только повреждение клеток, но и активацию передачи провоспалительных сигналов в эпителиоцитах [33, 36, 37]. Так, инфицирование хеликобактером 3-мерных органоидов из эпителиоцитов желудка человека индуцирует экспрессию генов, связанных с сигнальным путем NF- κ B, а также вызывает перенос субъединицы p65 NF- κ B в ядро, что свидетельствует об активной передаче сигналов по этому пути [38]. Сильное влияние на сигнальный путь NF- κ B в эпителиоцитах оказывает токсин CagA, вызывая NF- κ B-зависимую экспрессию транскрипционного фактора и протоонкогена ETS-1 – прямого стимулятора синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов [39]. Также провоспалительная стимуляция с использованием NF- κ B и AP-1 может запускаться внутриклеточным рецептором NOD1 при распознавании пептидогликана, введенного в эпителиальные клетки при работе T4SS. Вклад в генерацию активационных сигналов в эпителии может вносить распознавание необычного ЛПС *H. pylori* с помощью рецептора TLR2, тогда как роль TLR4 (рецептора для типичных ЛПС) в этом процессе является предметом дискуссий [8]. Кроме того, *H. pylori* стимулирует продукцию ИЛ-11, который, в свою очередь, индуцирует в эпителиальных клетках желудка сигнализацию через STAT3 [40]. Этот транскрипционный фактор в слизистой желудка управляет различными клеточными функциями, включая пролиферацию, острое воспаление, ангиогенез и апоптоз. При хронической *H. pylori*-инфекции наблюдается постоянная активация STAT3, которая не только способствует воспалению, но и может приводить к злокачественной трансформации эпителиальных клеток [40].

Продукция хемокинов в слизистой желудка в ответ на *H. pylori*

Важным результатом активации эпителия при *H. pylori*-инфекции является запуск продукции хемокинов для привлечения разнообразных лейкоцитов. Анализ генов и белков хемокинов в биоптатах желудка показывает, что у пациентов с *H. pylori* многократно усиливается продукция хемокинов CXCL8 (ИЛ-8), CCL20 и, несколько слабее, CXCL1, CXCL2 и CXCL3. Кроме того, наблюдается умеренный рост продукции CCL2, CCL3, CCL4, слабый рост продукции CCL11, CCL22 и CXCL21; продукция CCL5, CCL19 и CCL21 не изменяется [41–43]. В экспериментах *in vitro* с первичными и трансформированными культурами клеток желудочного эпителия подтверждено мощное стимулиро-

Мишени хемокинов, продуцируемых клетками эпителия желудка в ответ на *H. pylori*

Хемокины	Рецепторы хемокинов	Основные группы клеток иммунной системы, несущие рецептор
<i>Хемокины с выраженным увеличением экспрессии при инфекции</i>		
CXCL8 (ИЛ-8)	CXCR1	Нейтрофилы
	CXCR2	
CCL20	CCR6	нДК, В-клетки, зрелые Т-клетки (включая Th17, Трег и Th1)
CXCL1-3	CXCR2	Нейтрофилы
<i>Хемокины с умеренным увеличением экспрессии при инфекции</i>		
CCL2	CCR2	Активированные Т-клетки памяти, В-клетки, базофилы
	CCR5	нДК, МФ, Т-эффекторы (включая Th1), эозинофилы
CCL3	CCR4	Т-клетки (преимущественно Th2)
	CCR5	нДК, МФ, Т-эффекторы (включая Th1), эозинофилы
CCL4	CCR1	Т-клетки памяти
	CCR5	нДК, МФ, Т-эффекторы (преимущественно Th1), эозинофилы
<i>Хемокины со слабым увеличением экспрессии при инфекции</i>		
CXCL10	CXCR3	Th1-клетки, В-клетки, НК-клетки
CCL11	CCR3	Эозинофилы, базофилы, Th2-клетки, Th1-клетки
	CCR5	нДК, МФ, Т-эффекторы (включая Th1), эозинофилы
CCL22	CCR4	Т-клетки (преимущественно Th2)

Примечание. МФ – макрофаги; нДК – незрелые дендритные клетки; Th – Т-хелперы; Трег – регуляторные Т-клетки; НК-клетки – естественные киллеры.

ющее действие *H. pylori* на продукцию CCL20 [43, 44] и ИЛ-8 [43] и показано, что этот эффект зависит от *cag*-PAI у микроорганизма и сигнального пути NF-κB в эпителиоците [43]. Для удобства анализа действия хемокинов, индуцируемых *H. pylori*, мы привели данные об основных клетках-мишенях этих хемокинов в таблице.

Как видно из таблицы, хемокины, продукция которых сильно возрастает в эпителии при инфекции *H. pylori*, могут стимулировать миграцию в слизистую нейтрофилов и CCR6⁺-клеток, к которым относятся незрелые ДК (нДК), В-лимфоциты, а также группа зрелых циркулирующих CCR6⁺-Т-лимфоцитов, в которую входят все циркулирующие Th17-лимфоциты, регуляторные Т-клетки (Трег) и часть Th1-клеток. Хемокины с умеренным и слабым ростом экспрессии являются хемоаттрактантами для нДК, МФ, базофилов и эозинофилов, НК-клеток и различных типов зрелых Т-клеток, включая Th1 и Th2. Типы лейкоцитов, инфильтрирующих слизистую при инфекции *H. pylori*, как и набор их хемокиновых рецепторов, в целом соответствуют степени усиления продукции хемокинов эпителием. Так, инфильтрация слизистой нейтрофилами при инфекции *H. pylori* общеизвестна и используется как гистологический маркер активности гастрита. CCR6⁺-нДК при гастрите значительно обогащают наружный слой слизистой непосредственно под эпителиальными клетками, экспрессирующими CCL20 [42]. Половина Т-клеток [43] или все зрелые Т-клетки слизистой [42] несут CCR6. Около 60 % Т-клеток несут характерные для Th1-фенотипа рецепторы CXCR3 и CCR5 [43].

Кроме того, в биоптатах, полученных от пациентов с эрозивным *H. pylori*-ассоциированным гастритом, обнаружен рост экспрессии генов хемокинов CXCL13, CXCL2 и CCL8, тогда как в биоптатах, полученных при гастрите у детей – рост экспрессии генов CCL18,

CXCL9 и CXCL11 [45, 46]. Экспрессия CXCL13 и его рецептора CXCR5 ассоциирована с формированием эктопических лимфоидных фолликулов в желудке как в модели инфекции *H. pylori* на мышах, так и у пациентов с MALT-лимфомой. Нокаут гена *Cxcr5* ведет к ослаблению продукции *H. pylori*-специфичных IgG и IgA и угнетению активности Th17-клеток у инфицированных мышей. Известно, что взаимодействие CXCL13 и CXCR5 играет ключевую роль в привлечении в В-клеточные фолликулы лимфоидных органов основных участников гуморального иммунного ответа – В-лимфоцитов и фолликулярных Т-хелперов (Tfh). Поэтому механизм ослабления локального гуморального ответа на *H. pylori* при блокаде взаимодействия CXCL13 и CXCR5 представляется вполне очевидным, тогда как негативное действие нокаута гена *Cxcr5* на функционирование Th17-клеток не столь ожидаемо и, по-видимому, отражает синергичные взаимодействия Tfh- и Th17-клеток при инфекции *H. pylori* [47].

Антиген-специфические Т-клетки могут приобрести набор хемокиновых рецепторов для миграции в воспаленный желудок при вовлечении наивных Т-клеток в иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* в пейеровых бляшках тонкого кишечника, куда поступают антигены возбудителя с пищевыми массами из желудка. Так, в модели инфекции *H. pylori* на мышах показано, что пейеровы бляшки критически необходимы для развития клеточной инфильтрации и воспаления слизистой желудка. У мышей, лишенных этих образований, развивается массивная инфекция *H. pylori* и системный иммунный ответ с генерацией провоспалительных *H. pylori*-специфичных Т-хелперов, но эти клетки не мигрируют в желудок и не индуцируют существенное локальное воспаление и клеточную инфильтрацию слизистой [48].

Особенности развития иммунного ответа, причины его малой эффективности и механизмы, с помощью которых *H. pylori* вмешивается в процесс индукции иммунного ответа, мы подробно опишем в следующем обзоре. Здесь лишь кратко констатируем, что гуморальный иммунный ответ оказывается практически неэффективным в борьбе с *H. pylori*, тогда как активность провоспалительных Th17-клеток, а также различных продуцентов ИФН- γ , включая Th1-клетки, частично сдерживает распространение инфекции, но в то же время усиливает воспаление слизистой, что во многом определяет клиническую манифестацию гастрита [49, 50]. Влияние необычных молекулярных паттернов и факторов вирулентности *H. pylori* на ДК усиливает их способность индуцировать созревание не только провоспалительных Т-хелперов, но и Трег [8]. В результате при хронической инфекции усиливается процесс созревания Трег. Эти супрессорные клетки, используя рецептор CCR6, активно мигрируют в желудок [43], ослабляют воспаление и одновременно способствуют персистенции возбудителя [49, 51]. Можно предположить, что сменяющие друг друга волны роста микробной нагрузки, усиления провоспалительного ответа, а затем увеличения количества Трег определяют волнообразное рецидивирующее течение хронического гастрита. В результате инфицированный эпителий находится не только под действием факторов патогенности *H. pylori*, но и под длительным влиянием воспалительного иммунного ответа, повреждающего эпителий, но неспособного полностью устранить возбудителя инфекции.

***H. pylori* и канцерогенез**

Инфекция *H. pylori* значительно повышает риск развития аденокарциномы желудка. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), с этой инфекцией связаны 78 % всех случаев рака желудка (РЖ). Учитывая эту связь, Всемирная организация здравоохранения классифицировала *H. pylori* как единственную бактерию, являющуюся канцерогеном класса I [52].

Классическая схема патогенеза РЖ впервые была предложена задолго до идентификации *H. pylori* [53]. Тем не менее в настоящее время эта схема признается верной для РЖ, ассоциированного с *H. pylori*, хотя при инфекции в процессе канцерогенеза может участвовать ряд дополнительных молекулярных механизмов. В соответствии с этой схемой у части людей с длительно текущим хроническим гастритом развивается атрофия слизистой желудка с точечной потерей париетальных клеток. Это ведет к ослаблению секреции кислоты и росту рН в просвете желудка, что в свою очередь приводит к запуску компенсаторного механизма, подавляющего секрецию соматостатина и, как следствие, усиливающего продукцию гастрина. Поскольку причиной дефицита кислоты является потеря кислотообразующих клеток, усиление выработки гастрина не ведет к полной компенсации дефекта, и этот гормон длительное время вырабатывается в повышенном количестве. В высокой концентрации гастрин способен действовать как онко-

генный фактор роста, усиливая пролиферацию эпителиальных стволовых клеток желудка, а также эпителия других отделов ЖКТ. Кроме того, гастрин стимулирует выживание уже трансформированных раковых клеток ЖКТ за счет активации антиапоптотических факторов Bcl-2 и сурвивина, усиливает пролиферацию этих клеток за счет активации JAK2-, Akt- и NF- κ B-зависимого сигналинга и стимуляции экспрессии COX-2 [54]. В результате гастрин не только способствует злокачественной трансформации, но и ведет к ускорению роста опухолей.

К специфическим для *H. pylori* дополнительным канцерогенным механизмам можно отнести описанное выше влияние факторов вирулентности на промотогенный сигналинг от рецептора EGF и на провоспалительную и антиапоптотическую сигнализацию через TLR-, NOD-рецепторы и факторы транскрипции NF- κ B, ETS-1 и STAT3. Длительная и интенсивная манипуляция сигналингом и экспрессией генов в эпителии может приводить к нестабильности генома эпителиоцитов, появлению большого количества мутаций и, как результат, к злокачественной трансформации клеток. *H. pylori* способен влиять на геном за счет эпигенетических механизмов aberrантного метилирования [55], повышения экспрессии индуцированной активацией цитидиндезаминазы (AID) [56] и индукции 2-цепочечных разрывов ДНК (DSB) [57], а также за счет снижения экспрессии генов репарации ДНК [58]. Индуцированное *H. pylori* образование DSB зависит от cagPAI у патогена и активации NF- κ B в эпителиоцитах [57]. Предполагается, что активированный, транслоцированный в ядро и взаимодействующий с ДНК NF- κ B служит платформой связывания с ДНК фактора рекрутирования XPA и эндонуклеаз. Эти ферменты индуцируют DSB, а усиленная экспрессия NF- κ B-зависимых антиапоптотических генов способствует выживанию aberrантных клеток. Также выживанию клеток, несущих многочисленные повреждения ДНК, способствуют мутации гена фактора транскрипции p53 [59–61], которые наблюдаются в 38–71 % случаев РЖ [62]. Как известно, p53 активируется при повреждениях ДНК, а также в различных ситуациях, способных вызвать эти повреждения. Активированный p53 индуцирует экспрессию генов, которые могут обеспечить остановку клеточного цикла, репарацию ДНК и возвращение клетки в цикл или уничтожение поврежденной клетки с помощью апоптоза. Еще одним блоком клеточного цикла является белок p27. Этот белок экспрессируется в покоящихся клетках и его количество падает при действии ростовых факторов. Пониженная экспрессия p27 при РЖ некоторыми авторами была связана с *H. pylori* [63, 64]. Можно предположить, что *H. pylori*-индуцированная активация сигналинга от рецептора EGF может снижать экспрессию p27. В любом случае слабость или отсутствие экспрессии p27 связана с агрессивным ростом опухоли и является плохим прогностическим показателем у пациентов с РЖ [65].

H. pylori усиливает метилирование ДНК в инфицированной ткани даже при бессимптомной инфекции,

а при РЖ метилирование отдельных генов статистически связано с прогрессированием опухоли [52]. В частности, *H. pylori* индуцирует метилирование и тем самым подавление экспрессии гена *NDRG2*. В норме белок *NDRG2* способствует активации (дефосфорилированию) фосфатазы *PTEN*, которая в свою очередь дефосфорилирует фосфоинозитол-3-фосфат, приводя к снижению активности *PI3K*. Под действием *H. pylori* экспрессия *NDRG2* снижается, фосфорилирование *PTEN* увеличивается и естественное ограничение с потенциально онкогенного сигнального пути *PI3K/Akt* снимается [66]. Следует отметить, что метилирование *NDRG2* обнаруживается в 54 % образцов первичного РЖ [66], а *PTEN* при РЖ часто находится в инактивированном состоянии [67].

Метилирование ДНК также влияет на регуляцию микроРНК (мкРНК) при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка. Так, aberrантное метилирование CpG-участка в промоторе *miR-210* ведет к подавлению экспрессии этой мкРНК и усилению экспрессии мишеней ее супрессивного действия, в частности, стимуляторов пролиферации *stathmin 1* и диметиладенозинтрансферазы 1 [68]. Кроме того, *COX-2*, индуцированная инфекцией *H. pylori*, участвует в синтезе простагландина *E2* (*PGE2*), который стимулирует гиперметилирование промотора *miR-149* и угнетает экспрессию этой мкРНК [69]. Поскольку *miR-149* подавляет гены *ИЛ-6* и рецепторов *PGE2*, уменьшение количества *miR-149* приводит к усилению действия этих медиаторов. Последствиями гиперпродукции *ИЛ-6* для эпителия являются изменения морфологии, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и рост инвазивных свойств клеток [69].

ЭМП реализуется в ходе эмбриогенеза и при заживлении повреждений, а также имеет большое значение для роста и метастазирования опухолей. Во время этого процесса клетки утрачивают молекулы, необходимые для структурной организации эпителиального барьера и приобретают свойства мезенхимальных клеток, в частности, повышенную подвижность. Выше было описано, как факторы вирулентности *H. pylori* разрушают плотные соединения эпителиальных клеток и способствуют

выработке матриксных металлопротеиназ. Интересно, что утрата эпителиальных молекул адгезии (например, Е-кадгерина) сопровождается ростом экспрессии мезенхимальных маркеров *SNAIL*, *TWIST*, *SLUG*, виментина в биоптатах тканей от *H. pylori*-инфицированных пациентов с РЖ [70], причем *SNAIL* и *TWIST* действуют как факторы транскрипции, усиливающие ЭМП [71].

Заключение

H. pylori использует изощренную стратегию выживания, повреждая или изменяя функцию эпителиальных и иммунокомпетентных клеток с помощью многочисленных факторов вирулентности. В частности, токсины *H. pylori* могут повреждать эпителиальные клетки желудка или манипулировать сигналингом и экспрессией генов в этих клетках, формируя нишу с оптимальными для микроорганизма условиями. Активное влияние *H. pylori* на характер иммунного ответа, в том числе стимуляция созревания клеток с супрессорным потенциалом, обеспечивает микроорганизму возможность длительной персистенции, но не отменяет хронического воспаления слизистой желудка, которое может иметь различную степень выраженности от субклинических форм до ярко выраженного воспалительно-деструктивного процесса. Длительное воздействие факторов вирулентности *H. pylori* и медиаторов воспаления на эпителиальные клетки может приводить к гибели части этих клеток, дисбалансу регулирования их функции и размножения, нарушению структуры и функции их генетического аппарата. В результате, механизмы, реализуемые *H. pylori* для длительного выживания в организме человека, могут приводить к нежелательным для микроорганизма и его хозяина последствиям, вплоть до злокачественной трансформации эпителиальных клеток и гибели человека.

Вклад авторов. Талаев В.Ю. – поиск и анализ литературы, написание и редактирование обзора; Бабайкина О.Н. – поиск и анализ литературы, написание обзора; Светлова М.В. – поиск литературы, написание обзора.

■ Литература/References

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1: 1311–5.
2. Konno M., Yokota S., Suga T., Takahashi M., Sato K., Fujii N. Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27: 999–1003.
3. Mamishi S., Eshaghi H., Mahmoudi S., Bahador A., Hosseinpour Sadeghi R., Najafi M., et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br. J. Biomed. Sci.* 2016; 73: 38–43. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2016.1150666>
4. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 851–6.
5. Permin H., Andersen L.P. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter*. 2005; 10 (1): 21–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2005.00337.x>
6. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016; 150 (1): 64–78. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>
7. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (3): 449–90. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
8. Kronsteiner B., Bassaganya-Riera J., Philipson C., Viladomiu M., Carbo A., Abedi V., et al. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes*. 2016; 7 (1): 3–21.
9. Nilsson C., Sillen A., Eriksson L., Strand M.-L., Enroth H., Normark S., et al. Correlation between cag pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect. Immun.* 2003; 71: 6573–81. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.71.11.6573-6581.2003>
10. Atherton J.C., Cao P., Peek R.M., Tummuru M.K., Blaser M.J., Cover T.L. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter*

- pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 17 771–7.
11. Alzahrani S., Lina T.T., Gonzalez J., Pinchuk I.V., Beswick E.J., Reyes V.E. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20 (36): 12 767–80.
 12. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. *Инфекция и иммунитет* 2018; 8 (3): 273–83. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283> [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. *Infection and immunity.* 2018; 8 (3): 273–83. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283> (in Russian)]
 13. Eaton K.A., Suerbaum S., Josenhans C., Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect. Immun.* 1996; 64: 2445–8.
 14. Howitt M.R., Lee J.Y., Lertsethtakarn P., Vogelmann R., Joubert L.-M., Ottemann K.M., et al. ChePep controls *Helicobacter pylori* infection of the gastric glands and chemotaxis in the *Epsilonproteobacteria*. *MBio.* 2011; 2: e00098–11.
 15. Backert S., Blaser M. J. The role of CagA in the gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 2016; 76 (14): 4028–31. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1680>
 16. Odenbreit S., Püls J., Sedlmaier B., Gerland E., Fischer W., Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science.* 2000; 287: 1497–500. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1497>
 17. Cendron L., Zanotti G. Structural and functional aspects of unique type IV secretory components in the *Helicobacter pylori* cag-pathogenicity island. *FEBS J.* 2011; 278: 1223–31.
 18. Rohde M., Puls J., Buhrdorf R., Fischer W., Haas R. A novel sheathed surface organelle of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system. *Mol. Microbiol.* 2003; 49: 219–34. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03549.x>
 19. Higashi H., Tsutsumi R., Muto S., Sugiyama T., Azuma T., Asaka M., et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science.* 2002; 295: 683–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1067147>
 20. Mimuro H., Suzuki T., Tanaka J., Asahi M., Haas R., Sasakawa C. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Mol. Cell.* 2002; 10: 745–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00681-0](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00681-0)
 21. Amieva M.R., Vogelmann R., Covacci A., Tompkins L.S., Nelson W.J., Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science.* 2003; 300: 1430–4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1081919>
 22. Letley D.P., Lastovica A., Louw J.A., et al. Allelic diversity of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin gene in South Africa: rarity of the vacA s1a genotype and natural occurrence of an s2/ml allele. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1203–5.
 23. Gupta V.R., Patel H.K., Kostolansky S.S., Ballivan R.A., Eichberg J., Blanke S.R. Sphingomyelin functions as a novel receptor for *Helicobacter pylori* VacA. *PLoS Pathog.* 2008; 4: e1000073. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000073>
 24. Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3 (4): 320–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1095>
 25. Rassow J. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin A and apoptosis. *Cell Commun. Signal.* 2011; 9: 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/1478-811X-9-26>
 26. Foegeding N.J., Caston R.R., McClain M.S., Ohi M.D., Cover T.L. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. *Toxins.* 2016; 8 (6): 173. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins8060173>
 27. Zarzecka U., Modrak-Wójcik A., Figaj D., Apanowicz M., Lesner A., Bzowska A., et al. Properties of the HtrA protease from bacterium *Helicobacter pylori* whose activity is indispensable for growth under stress conditions. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 961. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00961>
 28. Backert S., Bernegger S., Skórko-Glonek J., Wessler S. Extracellular HtrA serine proteases: an emerging new strategy in bacterial pathogenesis. *Cell. Microbiol.* 2018; 20 (6): e12845. DOI: <https://doi.org/10.1111/cmi.12845>
 29. Roesler B.M., Rabelo-Gonçalves E.M.A., Zeitune J.M.R. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Clin. Med. Insights. Gastroenterol.* 2014; 7: 9–17. DOI: <https://doi.org/10.4137/CGast.S13760>
 30. Ricci V., Giannouli M., Romano M., Zarrilli R. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and its pathogenic role. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 630–8. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.630>
 31. Wüstner S., Anderl F., Wanisch A., et al. *Helicobacter pylori* γ-glutamyl transferase contributes to colonization and differential recruitment of T cells during persistence. *Sci. Rep.* 2017; 7: 13636. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14028-1>
 32. Fu H.W. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein: from molecular pathogenesis to clinical applications. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5294–301.
 33. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins.* 2019; 11 (11): 677.
 34. Amedei A., Munari F., Della Bella C., Nicolai E., Benagiano M., Bencini L., et al. *Helicobacter pylori* secreted peptidyl prolyl cis, trans-isomerase drives Th17 inflammation in gastric adenocarcinoma. *Intern. Emerg. Med.* 2014; 9: 303–9.
 35. Caruso R., Fina D., Peluso I., Fantini M.C., Tosti C., et al. IL-21 is highly produced in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa and promotes gelatinases synthesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 5957–65. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5957>
 36. Moyat M., Velin D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20 (19): 5583–93. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5583>
 37. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е., Савинова А.Н. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистирование *H. pylori*. *Инфекция и иммунитет* 2019; 9 (2): 253–61. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261> [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E., Savinova A.N. Mechanisms of interacting *Helicobacter pylori* with gastric mucosal epithelium. II. A reaction of gastric epithelium on *Helicobacter pylori* colonization and persistence. *Infection and immunity.* 2019; 9 (2): 253–61. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261> (in Russian)]
 38. Bartfeld S., Bayram T., Wetering M., Huch M., Begthel H., Kujala P., et al. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology.* 2015; 148 (1): 126–36. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.042>
 39. Teng Y., Cang B., Mao F., et al. Expression of ETS1 in gastric epithelial cells positively regulate inflammatory response in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Cell Death Dis.* 2020; 11: 498. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2705-8>
 40. Menheniott T.R., Judd L.M., Giraud A.S. STAT3: a critical component in the response to *Helicobacter pylori* infection. *Cell. Microbiol.* 2015; 17: 1570–82.
 41. Wu Y.Y., Tsai H.F., Lin W.C., Hsu P.I., Shun C.T., Wu M.S., et al. Upregulation of CCL20 and recruitment of CCR6⁺ gastric infiltrating lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis. *Infect. Immun.* 2007; 75: 4357–63. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.01660-06>
 42. Yoshida A., Isomoto H., Hisatsune J., Nakayama M., Nakashima Y., Matsushima K., et al. Enhanced expression of CCL20 in human *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Clin. Immunol.* 2009; 130: 290–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.09.016>
 43. Cook K.W., Letley D.P., Ingram R.J.M., Staples E., Skjoldmose H., Atherton J.C., et al. CCL20/CCR6-mediated migration of regulatory T cells to the *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Gut.* 2014; 63 (10): 1550–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306253>
 44. Chen J. P., Wu M. S., Kuo S. H., Liao F. IL-22 negatively regulates *Helicobacter pylori*-induced CCL20 expression in gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2014; 9: e97350.
 45. Galamb O., Györfy B., Sipos F., Dinya E., Krenács T., Bercei L., et al. *Helicobacter pylori* and antrum erosion-specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter.* 2008; 13 (2): 112–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00584.x>
 46. Ikuse T., Ohtsuka Y., Kudo T., Hosoi K., Obayashi N., Jimbo K., et al. Microarray analysis of gastric mucosa among children with *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (3): 319–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03573.x>
 47. Winter S., Lodenkemper C., Aebischer A., Räbel K., Hoffmann K., Meyer T.F., et al. The chemokine receptor CXCR5 is pivotal for ectopic mucosa-associated lymphoid tissue neogenesis in chronic

Helicobacter pylori-induced inflammation. *J. Mol. Med.* 2010; 88: 1169–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0658-6>

48. Kiriya K., Watanabe N., Nishio A., Okazaki K., Kido M., Saga K., et al. Essential role of Peyer's patches in the development of *Helicobacter*-induced gastritis. *Int. Immunol.* 2007; 19 (4): 435–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm008>

49. Gray B.M., Fontaine C.A., Poe S.A., Eaton K.A. Complex T cell interactions contribute to *Helicobacter pylori* gastritis in mice. *Infect. Immun.* 2013; 81: 740–52.

50. Eaton K.A., Ringler S.R., Danon S.J. Murine splenocytes induce severe gastritis and delayed-type hypersensitivity and suppress bacterial colonization in *Helicobacter pylori*-infected SCID mice. *Infect. Immun.* 1999; 67 (9): 4594–602.

51. Kao J.Y., Zhang M., Miller M.J., Mills J.C., Wang B., Liu M., et al. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1046–54.

52. Servetas S.L., Bridge D.R., Merrell D.S. Molecular mechanisms of gastric cancer initiation and progression by *Helicobacter pylori*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (3): 304–10.

53. Correa P., Haenszel W., Cuello C., Tannenbaum S., Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975; 306: 58–60. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)90498-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)90498-5)

54. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Polyzos S.A., Giartzis-Taxidou E., Vardakou E., et al. *Helicobacter pylori* infection might contribute to esophageal adenocarcinoma progress in subpopulations with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Helicobacter*. 2012; 17: 163–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00963.x>

55. Maekita T., Nakazawa K., Mihara M., et al. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 989–95. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2096>

56. Matsumoto Y., Marusawa H., Kinoshita K., et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat. Med.* 2007; 13: 470–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1566>

57. Hartung M.L., Gruber D.C., Koch K.N., et al. H. pylori-induced DNA strand breaks are introduced by nucleotide excision repair endonucleases and promote NK-kB target gene expression. *Cell Rep.* 2015; 13: 70–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.08.074>

58. Kim J.J., Tao H., Carloni E., et al. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*. 2002; 123: 542–53.

59. Lan J., Xiong Y.Y., Lin Y.X., Wang B.C., Gong L.L., Xu H.S., et al. *Helicobacter pylori* infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. *World. J. Gastroenterol.* 2003; 9 (1): 54–8.

60. Li J.H., Shi X.Z., Lv S., Liu M., Xu G.W. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World. J. Gastroenterol.* 2005; 11 (28): 4363–6. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i28.4363>

61. Shibata A., Parsonnet J., Longacre T.A., Garcia M.I., Pu-ligandla B., Davis R.E., et al. CagA status of *Helicobacter pylori* infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2002; 23 (3): 419–24. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/23.3.419>

62. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D., Katsinelos P. New aspects of *Helicobacter pylori* infection involvement in gastric oncogenesis. *J. Surg. Res.* 2008; 146 (1): 149–58.

63. Yu J., Leung W.K., Ng E.K., To K.F., Ebert M.P., Go M.Y., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (9): 1505–11.

64. Liu X.P., Kawauchi S., Oga A., Suehiro Y., Tsushimi K., Tsushimi M., et al. Combined examination of p27(Kip1), p21(Waf1/Cip1) and p53 expression allows precise estimation of prognosis in patients with gastric carcinoma. *Histopathology*. 2001; 39 (6): 603–10.

65. So J.B., Samarasinghe K., Raju G.C., Mochhala S.M., Ti T.K. Expression of cell-cycle regulators p27 and cyclin E correlates with survival in gastric carcinoma patients. *J. Surg. Res.* 2000; 94 (1): 56–60. DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.2000.5998>

66. Ling Z.Q., Ge M.H., Lu X.X., et al. Ndr2 promoter hypermethylation triggered by *Helicobacter pylori* infection correlates with poor patients survival in human gastric carcinoma. *Oncotarget*. 2015; 6: 8210–25. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3601>

67. Yang Z., Xie C., Xu W., et al. Phosphorylation and inactivation of PTEN at residues Ser380/Thr382/383 induced by *Helicobacter pylori* promotes gastric epithelial cell survival through PI3K/Akt pathway. *Oncotarget*. 2015; 6: 31 916–26. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5577>

68. Kiga K., Mimuro H., Suzuki M., et al. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4497. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5497>

69. Li P., Shan J.X., Chen X.H., et al. Epigenetic silencing of microRNA-149 in cancer-associated fibroblasts mediates prostaglandin E2/interleukin-6 signaling in the tumor microenvironment. *Cell Res.* 2015; 25: 588–603. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2015.51>

70. Choi Y.J., Kim N., Chang H., et al. *Helicobacter pylori*-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells. *Carcinogenesis*. 2015; 36: 553–63. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv022>

71. Wroblewski L.E., Piazzolo M.B., Chaturvedi R., et al. *Helicobacter pylori* targets cancer-associated apical-junctional constituents in gastroids and gastric epithelial cells. *Gut*. 2015; 64: 720–30. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307650>

Сведения об авторах

Талаев Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Бабайкина Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: olga_babaykina@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>

Светлова Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4097-6780>

Authors' information

Vladimir Yu. Talayev – MD, PhD, Prof., Head of the Cellular Immunology Lab., Academician I.N. Blokhina NNSRIEM of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>

Olga N. Babaykina – PhD, Senior Researcher of the Cellular Immunology Lab., Academician I.N. Blokhina NNSRIEM of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: olga_babaykina@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>

Maria V. Svetlova – PhD, Senior Researcher of the Cellular Immunology Lab., Academician I.N. Blokhina NNSRIEM of Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: talaev@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4097-6780>