

Helicobacter pylori: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (HP), занимают одно из первых мест в мире по распространенности. К ним относят хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому и аденокарциному желудка. В данной статье приведены основные сведения о свойствах микроорганизма и механизмах его патологического воздействия на организм человека, которые подтверждают патогенность HP. Освещены некоторые особенности иммунитета при данной инфекции и дана информация о перспективах иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, патогенность, иммунитет, sIgA.

D.D.Mirutko, A.V.Sapotnitski

Helicobacter pylori: pathogenicity, immunity and perspectives of immune therapy
Helicobacter pylori (HP) is one of the most common pathogen microbe in humans. HP associated gastric diseases include chronic gastritis, gastric and duodenal peptic ulcer, MALT-lymphoma and gastric cancer. This article presents basis data about properties of HP and his pathological action on host; these data prove the pathogenicity of microorganism. Local and systemic immune responses to the HP infection are emphasized. The data about perspectives of immunotherapy are reviewed.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenicity, immunity, sIgA.

Микробиология. *Helicobacter pylori* (HP) – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия изогнутой или спиралевидной формы с множеством жгутиков. Она обнаруживается в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающим слизистую оболочку желудка (СОЖ). При культивировании на искусственных питательных средах принимает форму палочки, а при длительной культивации - кокковую форму. [4,6,29]

Длина бактерии составляет 2,5-3,5 мкм, ширина - 0,5-1,0 мкм. Наиболее благоприятными условиями существования геликобактера являются температура 37-42°C и pH среды 6-8 [24]. При более низких значениях pH (4-6) бактерии сохраняют свою жизнеспособность, но прекращают рост и размножение. [6]

Бактериальная клетка окружена хлопьевидным слоем геля (гликокаликсом). Гликокаликс является своеобразным депо для уреазы – фермента HP, играющего важную роль в защите бактерий от неблагоприятного влияния кислого желудочного содержимого, осмотического фактора и ферментативных воздействий. Благодаря нитевидным выростам гликокаликса микроорганизм может прикрепляться к микроворсинкам желудочного эпителия. HP подобно другим микроорганизмам, существующим в виде микроколоний, заключенных в гликокаликс, размножается относительно медленно, в связи с чем трудно поддается действию антимикробных препаратов [25].

Под действием неблагоприятных факторов, в частности антибактериальной терапии, образуются кокковые формы HP. Это может быть связано как с дегенеративными изменениями, так и с переходом в неактивную фазу. Кокковые формы микроорганизма устойчивы к внешним воздействиям, способны выживать в

просвете кишечника, однако утрачивают способность к репродукции. Попад в благоприятные условия, они вновь превращаются в полноценные вегетативные формы и могут колонизировать слизистую оболочку желудка (СОЖ). Кокковые формы абсолютно нечувствительны к действию антибиотиков [12].

Эпидемиология. Хеликобактериоз является наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека. Частота инфицирования повышается с возрастом, однако имеется существенное различие в частоте инфицирования между развитыми и развивающимися странами, а в развитых странах — между разными этническими и расовыми группами.

Существует два варианта инфицированности населения НР.

Первый вариант характерен в основном для развивающихся стран и России. Он же характерен и для Республики Беларусь. В этом случае НР выявляется с высокой частотой – до 90% уже в детском возрасте, а к 30 годам НР инфицировано почти все население [6].

При втором варианте происходит постепенное нарастание инфицирования НР с возрастом человека. В этом случае НР выявляется у детей в 5-15% случаев, а у взрослых в зависимости от возраста – в 20-65%. Этот вариант характерен для развитых стран. [6]

Естественным резервуаром НР прежде всего является человек, однако инфекция обнаруживается также у домашних кошек, нечеловекоподобных обезьян и свиней. Существуют два возможных пути передачи: фекально-оральный и орально-оральный. Фекально-оральный реализуется через зараженную питьевую воду - НР способен выжить до 2 недель в холодной морской и речной воде и при употреблении в пищу сырых овощей, для поливки которых используется необработанная сточная вода. Орально-оральный путь заражения менее характерен. Имеются данные с высокой выживаемости НР на зубном налете и в слюне, следовательно НР передается в быту и через поцелуи. Наименее частый путь - через недостаточно продезинфицированные эндоскопы и щипцы для биопсии (ятрогенный путь передачи) [17].

К факторам риска инфицирования НР людей относят низкий социально-экономический статус общества, большую скученность людей и плохие санитарные условия, несоблюдение гигиенического режима образа жизни. Более высокий риск инфицирования НР имеют работники медицинских учреждений, по-видимому, вследствие контакта с инфицированными больными, их желудочным соком, эндоскопическим оборудованием, зондами и т.д. [6]

Патогенность. НР обладает множеством факторов патогенности, позволяющих ему выживать и персистировать в агрессивной среде желудка. Эти факторы условно можно разделить на факторы колонизации (подвижность, адгезины, уреазы), факторы персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и факторы, вызывающие заболевание (провоспалительные факторы, фосфолипазы, липополисахариды, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитотоксин-ассоциированный антиген (CagA), перекрестно реагирующие антигены) [4].

Тяжесть клинического течения хеликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов [4,6].

Воспаление слизистой оболочки желудка - неизбежный результат взаимодействия НР с клетками желудочного эпителия. Свойственный им прямой повреждающий

эффект усиливается продукцией вакуолизирующего цитотоксина и высвобождением продуктов цитотоксин-ассоциированного гена А.

Вакуолизирующий цитотоксинассоциированный ген (*Vacuolating cytotoxin-associated gene - vacA*) присутствует в геноме всех штаммов НР. В то же время существуют различные подтипы (*s1a, s1b, s1c, s2*) и аллельные комбинации (*m1* и *m2*) этого гена. Штаммы *s1/m1* имеют самые высокие уровни цитотоксической активности и наибольшую плотность колонизации слизистой оболочки желудка. В то же время *s2/m2* штаммы почти не обладают цитотоксической активностью. При любом варианте гена *vacA* активность продуцируемого им цитотоксина возрастает по мере снижения рН желудочного сока. *VacA* стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эукариотических клетках и, по некоторым данным, способствует проникновению НР в цитоплазму эпителиоцитов [15].

Другой ген - *cytotoxic-associated gene (cagA)* - обнаруживается в геноме лишь некоторых штаммов НР. Инфицирование штаммом, содержащим этот ген, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия. В связи с этим отмечается в 5 раз большая степень обсемененности слизистой оболочки желудка у данных пациентов. Необходимо отметить, что и этот ген имеет аллельные вариации, встречающиеся в разных странах мира. При этом в зависимости от подтипов *cagA* гена варьируют патогенные свойства НР и его устойчивость к кислому желудочному содержимому. Этот ген способствует усилению продукции эпителиоцитами интерлейкина-8, который является мощным фактором хемоаттракции нейтрофилов [5].

Существует мнение, что *cagA* ген является маркером «островка» генов, определяющих патогенность возбудителя (около 40). Белки, кодируемые этими генами, вероятно, взаимодействуют непосредственно с клетками желудочного эпителия, вызывая каскад процессов, приводящих к их необратимому повреждению. Наличие этих генов у НР определяет повышенный риск развития дуоденальной или желудочной язвы, а также аденокарциномы желудка. От 50 до 60% штаммов геликобактерий имеют ген *cagA* [14].

В последние годы открыт новый ген цитотоксичности - *iceA*, существующий в двух аллельных вариантах: *iceA1* (встречается при язвенной болезни) и *iceA2* (обнаруживается при гастрите) [7]. Наличие генов цитотоксичности позволяет объяснить, почему инфицирование НР в различных случаях проявляется неодинаковой клинической картиной. Наиболее часто язвенная болезнь или рак желудка развивается при колонизации штаммами НР, имеющими *s1/m1* вариант *vacA* гена и/или *cagA* гены. Эти штаммы выявляются у 90% пациентов с язвенной болезнью и у 48% - с клинически выраженным гастритом и по патогенным свойствам примерно в 4 раза превосходят другие штаммы НР [4,13,23].

Влияние НР на желудочную секрецию. Гастрин – пептидный гормон, секретлируемый антральными G-клетками. Он увеличивает кислотопродуцирующую активность СОЖ. При инфекции НР повышается выработка гастрина по следующим причинам. Аммиак, образующийся под действием уреазы, увеличивает рН слизистого слоя эпителия желудка, вмешиваясь в физиологический механизм отрицательной обратной связи между секрецией гастрина и соляной кислоты. У лиц, инфицированных НР, снижена секреция соматостатина, который тормозит синтез гастрина. Установлено, что интерлейкин-8, секретлируемый эпителиоцитами под действием НР, также тормозит активность D-клеток, вырабатывающих соматостатин

[19]. Секреция гастрина также резко возрастает при стимуляции интелейкином-1 и фактором некроза опухоли, для которых на мембране G-клеток имеются соответствующие рецепторы [28].

Таким образом, НР нарушает секрецию ряда гастроинтестинальных гормонов, что приводит к возрастанию продукции HCl в желудке, а также другим нарушениям нормального функционирования ЖКТ.

Влияние на морфологию. По данным электронной микроскопии, наиболее ранней реакцией эпителиоцитов на НР является гиперплазия микроворсинок, что препятствует прилипанию бактерий к цитоплазматической мембране. В дальнейшем бактерии разрушают их с помощью своих токсинов и тесно соединяются с мембраной клеток [2]. Выделяющиеся бактериальные ферменты - фосфолипазы, протеазы, муциназа - разрушают защитный слизистый барьер желудка и воздействуют на мембраны клеток желудочного эпителия. Фосфолипазы бактерий повреждают фосфолипидные слои клеточной оболочки эпителиоцитов. При этом клеточная мембрана переходит из гидрофобного состояния в гидрофильное. Это снижает резистентность клеток желудочного эпителия к соляной кислоте. Аммиак, образующийся под влиянием НР, соединяется с соляной кислотой и образует цитотоксические продукты, в том числе гидроксиамин и монохлорамина. Они в свою очередь усугубляют повреждение клеток желудочного эпителия [21].

Колонизация НР желудка приводит к активированию макрофагов и нейтрофилов в слизистой оболочке. В результате развивается каскад химических реакций с образованием соединений активного кислорода. Бактерии вырабатывают ряд ферментов, нейтрализующих эти активные метаболиты. В то же время в самом эпителии реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжелые деструктивные изменения. Таким образом, в результате защитной реакции повреждаются собственные клетки слизистой оболочки [2]. Определенное значение в повреждении клеток слизистой оболочки имеет активирование циклооксигеназы-2 и нитрооксидсинтетазы в эпителиоцитах [16].

В ответ на длительное перманентное повреждение желудочного эпителия усиливается и становится постоянной пролиферация эпителиальных клеток в антральном отделе и в теле желудка. Пролиферация усиливается за счет ослабления функции кейлонов [2] и повреждения бактериями межклеточных контактов [21]. Темпы пролиферации эпителиоцитов коррелируют с выраженностью воспаления. Наибольшим стимулирующим влиянием на пролиферацию обладают цитотоксические штаммы НР - *cagA(+)* *vacA(+)* подтипа *s1a* [2,23].

Среди механизмов стимуляции лимфоцитарной пролиферации наибольшее внимание привлекают различные ИЛ и факторы роста. На мембране эпителиоцитов в ответ на действие аммония и токсинов, продуцируемых НР, возникает экспрессия соответствующих рецепторов. Недавно было доказано, что на эпителиоцитах при геликобактерном гастрите резко увеличена экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, а этот механизм является универсальным и одним из самых мощных для стимуляции пролиферации [20].

НР нарушает не только пролиферацию эпителия, но и влияет на обратный процесс - апоптоз. При геликобактерном гастрите апоптозу подвергается значительно большее количество клеток, чем в норме, причем это явление полностью обратимо при эрадикации НР. Активация апоптоза на фоне усиления пролиферации вполне естественна. В этом случае появляется больше незрелых клеток, которые быстрее

повреждаются и поэтому элиминируются естественным биологическим путем - с помощью апоптоза [22].

Под воздействием НР в слизистой оболочке желудка развиваются процессы дистрофии и атрофии. Это уменьшает продукцию желудочной слизи, которая предохраняет эпителий от действия агрессивных факторов желудочного сока и приводит к развитию кишечной метаплазии. По мере прогрессирования последней в слизистой оболочке появляется все больше клеток, лишенных рецепторов к НР, что снижает возможности бактерий к адгезии.

Постепенно воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка, начинают преобладать атрофические изменения слизистой оболочки, развивается диффузный атрофический пангастрит. Эти процессы сопровождаются снижением кислотности желудочного сока вплоть до ахлоргидрии, что неблагоприятно сказывается на НР. Резкое уменьшение количества рецепторов к адгезинам бактерий на метаплазированной эпителии и повышение уровня рН желудочного содержимого предопределяют отсутствие бактерий в слизистой оболочке желудка на этом этапе болезни [2].

Иммунитет. НР имеет ряд антигенов, имеющих важное значение как в инициации иммунного ответа (ИО), так и повреждении слизистой оболочки желудка:

Липополисахариды (ЛПС) – вызывают слабый sIgA-ответ.

О-специфичная полисахаридная цепочка мембранного ЛПС, осуществляющая мимикрию под Lewisx и Lewisy антигены группы крови человека, вызывают IgG-ответ.

CagA-протеин или цитотоксин-ассоциированный белок – высокоиммунный протеин. Он инициирует сывороточные IgG и местный sIgA-ответ. Он также влияет на внутриклеточный метаболизм, способствует активации гена, кодирующего ИЛ-8 [2, 4, 5]

Следует отметить, что достаточно высокой иммуногенностью обладает уреаза НР [4].

Защита слизистой оболочки желудка представляет комплексную систему. Она включает в себя физический барьер (муцин, эпителиальный слой моторика), экзогенные компоненты (пищевые компоненты, антиоксиданты, медикаменты, избыточный рост микроорганизмов, например бактерии рода *Lactobacillus*), соляная кислота, гастрин, гистамин, белки системы комплемента, острофазовые белки (в частности С-реактивный белок, которые помогают связыванию комплемента и антигенов), фагоцитоз (нейтрофилы, макрофаги), гуморальный (В-лимфоциты, антитела) и клеточно-обусловленный иммунитет (Т-лимфоциты, цитокины) [1,6].

Структурной основой местного иммунитета ЖКТ является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa associated lymphoid tissue (MALT)). Эта ткань регулирует проникновение антигенов через слизистую оболочку кишки с помощью специализированных мембранных клеток (М-клеток). М-клетки обеспечивают транспорт везикул с макромолекулами из просвета кишки в субэпителиальные ткани. М-клетки располагаются над лимфоидными фолликулами (пейеровыми бляшками), в которых находятся центры образования В-лимфоцитов. В слизистой оболочке желудка М-клетки отсутствуют и вопрос о пути поступления антигенов в слизистую оболочку остается открытым [2,3].

Особенностью В-лимфоцитов слизистых ЖКТ является преобладание так называемых несущих IgA В-клеток, для которых предопределена функция

образования IgA. Кроме очаговых скоплений лимфоидной ткани имеется также диффузная сеть лимфоидной ткани, пронизывающая слизистую оболочку всего желудочно-кишечного тракта. Эта лимфоидная ткань дает начало популяциям Т и В-лимфоцитов. Среди В-клеток этой лимфоцитарной популяции собственной пластинки слизистой оболочки также преобладают IgA-продуцирующие В-клетки. [3,5,8]

В системе местного иммунитета ЖКТ особую роль играет секреторный IgA (sIgA). Плазматические клетки собственной пластинки и пейеровых бляшек синтезируют димерную молекулу IgA, которая связывается на базальной поверхности эпителиальной клетки с трансмембранным белком Fc-рецептором, имеющим в своем составе гликопротеид – секреторный компонент. Пройдя с помощью трансцитоза эпителиальную клетку, димерная молекула IgA присоединяет секреторный компонент и превращается в sIgA. Благодаря секреторному компоненту молекула иммуноглобулина приобретает устойчивость к протеолизу. [1,3,18].

Очень важное свойство sIgA состоит в препятствии адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов к эпителию слизистой оболочки кишки, что блокирует их поступление в кровь. sIgA не связывает компоненты комплемента, поэтому иммунный комплекс, образованный с участием IgA, не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку кишечника. [7,8,9].

Особенности иммунного ответа (ИО) организма при геликобактериозе. Скорее всего естественное инфицирование организма хозяина не приводит к индукции ответной реакции, способной предотвратить развитие разнообразных последствий воздействия бактериальных факторов [1].

Из-за специфических свойств НР активация иммунной системы неадекватна: кроме ограничения роста микроба она вызывает гибель собственных клеток. При этом нет данных, указывающих на то, что иммунная система сама, без дополнительной терапии может привести к эрадикации НР [4].

Выделены следующие фазы ИО на НР-инфекцию:

1 фаза – первичного ИО. При проникновении НР-инфекции в СОЖ и двенадцатиперстную кишку (ДПК) в ответ на первичный антигенный стимул основной спектр поверхностных иммуноглобулинов в лимфоцитах фолликулов представлен IgM.

2 фаза – вторичного ИО. IgA-плазмоциты становятся преобладающим иммунофенотипом плазмоцитов собственной пластинки СОЖ.

3 фаза – включения Ig “второй линии защиты”. При неэффективности первых 2 фаз, антигены НР попадают в кровь, где образуются ЦИК, часть которых циркулирует в крови, а часть депонируется в СОЖ или ДПК. Нарушение сборки молекулы sIgA при дисплазии или дистрофических изменениях эпителиальных клеток, вызывает персистенцию Нр-инфекции, синхронно совпадающее с локальным снижением IgA-продуцирующих плазмоцитов в подлежащей СОЖ. Далее идет переключение плазмоцитов на синтез IgG.

4 фаза – присоединения комплементзависимых реакций и формирования хронического гастрита типа В. При дальнейшем персистировании НР-инфекции в воспалительный процесс включаются цитокины и комплементзависимые реакции. Возникающая при этом альтерация СОЖ далее приводит к атрофическим процессам.

5 фаза – формирования аутоиммунной деструкции СОЖ [5].

Исследования показывают, что при хроническом хеликобактериозе роль местных иммунных нарушений выше чем системных. Значительных системных изменений показателей иммунитета при хронических гастритах не выявляется [1,10].

При исследовании клеточного звена важным моментом является дисбаланс реакций, опосредованных Т-хелперами 1 и 2 типов. Для формирования адекватного протективного иммунитета необходим смешанный Th1/Th2 ответ. Преобладание одного из них предопределяет персистенцию бактерий. Вероятно, это еще один из механизмов защиты НР от воздействия иммунной системы. Изучение этих особенностей иммунного ответа важны для разработки иммунокорректирующей терапии [1].

Таким образом, важнейшую роль при НР-инфекции играет местный гуморальный ответ [1,5,10]. Возможно, снижение уровня sIgA у больных с высокой степенью обсемененности НР является результатом длительной колонизации НР на слизистой, что способствует поддержанию хронического воспалительного процесса в ней и существенно влияет на течение болезни [11]. Частота выявления sIgA в слизистой оболочке желудка была обратно пропорциональна степени обсемененности НР, что подтверждает иммуносупрессивное действие НР [5]. Также показано, что низкое содержание IgA в желудочном соке у больных с НР-инфекцией коррелирует с активностью гастрита [26]. При этом повреждение СОЖ наиболее выражено при недостаточно активном местном гуморальном иммунном ответе [7,9].

Перспективы иммуномодулирующей терапии. В терапевтических воздействиях на иммунную систему слизистых оболочек и вакцинации против инфекций, передаваемых через слизистые барьеры, важно ориентироваться на местные воздействия [5].

Адекватный иммунный ответ в виде более высоких титров sIgA в случаях увеличения обсемененности желудка микрофлорой свидетельствует о соответствии выраженности воспалительного процесса характеристикам системы местного иммунитета [5,7,27]. Для уменьшения риска проникновения НР в нижние отделы ЖКТ и ее персистенции, необходимо поддерживать иммунный ответ организма на высоком уровне. Проблема лечения инфекции НР также возможно лежит в области модуляции иммунного ответа.

Таким образом, НР является патогенным для человека микроорганизмом, оказывающим влияние на морфологию, физиологию СОЖ, на процессы эндокринной регуляции и систему местного иммунитета ЖКТ. Дальнейшее изучение клеточных и гуморальных показателей системы иммунитета, в особенности местного иммунитета слизистых оболочек ЖКТ, позволит более подробно исследовать механизмы иммунного ответа и разработать новые методы лечения и профилактики НР-ассоциированных заболеваний.

1. Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori*. // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999, №2. – С.22-26.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х; 1998.
3. Беляков И.М. Иммунная система слизистых.// Иммунология. – 1997, №4. – С. 7-12.
4. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori*.// Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002, №6. – С. 82-86.

5. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999, №2. – С.15-21.
6. Корсунский А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999, №4. – С.70-77.
7. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori*.// Клиническая медицина. – 2000, №11. – С. 9-12.
8. Смагина Н.В. Особенности иммунитета у мужчин с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. // Журнал микробиологии, вирусологии, иммунологии. – 2000, №2. – С. 57-60.
9. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Особенности иммунологического ответа у *Helicobacter pylori*-инфицированных больных хроническим гастритом.// Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001, №6. – С. 48-52.
10. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммунитет при хеликобактерной инфекции. // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002, №3. – С.37-43.
11. Berstad A., Valnes K., Brandtzaeg P. Mucosal IgA-producing cells show reduced J-chain expression in chronic gastritis. *Gut* 1997; 41 (Suppl 1):A18-9.
12. Bjorkholm B., Zhukhovitsky V., Lofman C., et al. *Helicobacter pylori* Entry into human gastric epithelial cells: a potential determinant of virulence, persistence, and treatment failures. *Helicobacter* 2000; 5:148-54.
13. Donahue J.P., Peek R.M., van Doorn L.-J., et al. Analysis of iceA1 transcription in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000; 5:1-12.
14. Evans D.G., Queiroz D.M.M., Mendes E.N., Evans D.J.-Jr. *Helicobacter pylori* cagA status and s and m alleles of vacA in isolates from individuals with a variety of *H.pylori*-associated gastric diseases. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3435-7.
15. Figura N. Are *Helicobacter pylori* differences important in the development of *Helicobacter pylori*-related diseases? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:367-74.
16. Fu S., Ramanujam K.S., Wong A., Fantry G.T., et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology* 1999; 116:1319-29.
17. Hildebrand P., Meyer-Wyss B.M., Mossi S., Beglinger C. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: case-control study. *BMJ* 2000; 321:149.
18. Kirchner T., Steininger H., Faller G. Immunopathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Digestion* 1997; 58 (Suppl 1):14-6.
19. Konagaya T., Kusugami K., Nishio Y., et al. Negative correlation between somatostatin levels and interleukin-8 activity in gastric antral mucosa. *Gut* 1997; 41 (Suppl 1):A24.
20. Konturek P.C. Physiological, immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to *H.pylori*-derived gastrotoxins. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48:3-42.
21. Mobley H. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Alim Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1):57-64.
22. Moss S.F., Calam J., Aganval B., et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:498-501.

23. Peek P.M., Moss S.F. Tham K.T., et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. J Natl Cancer Inst 1997; 89:863-8.

24. Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G. The life and death of Helicobacter pylori. Gut 1998; 43 (Suppl 1): S56-S60.

25. Stratton C.W. Mechanisms of action for antimicrobial agents: general principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In: Lorian V. Antibiotics in Laboratory Medicine, fourth edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 579-603.

26. Watanabe T., Goto H., Arisawa T., et al. Local immune response in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa: investigation of Hp-specific IgA in gastric juice. Gut 1997; 41 (Suppl 1):A62.

27. Watanabe T., Goto H., Arisawa T., et al. Relationship between local immune response to Helicobacter pylori and the diversity of disease: investigation of H.pylori-specific IgA in gastric juice. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12:660-5.

28. Weigert N., Schaffer K., Schusdziarra V., et al. Gastrin secretion from primary cultures of rabbit antral G cells: stimulation by inflammatory cytokines. Gastroenterology 1996; 110:147-54.

29. Williams C.L. Helicobacter pylori: bacteriology and laboratory diagnosis. J Infect 1997; 34:1-5.