

## DIVERSITATEA SPECIILOR DE H.PYLORI ȘI IMPLICAREA ACESTORA ÎN PATOLOGIA DIGESTIVĂ

## SPECIES DIVERSITY AND INVOLVEMENT OF HELICOBACTER PYLORI IN DIGESTIVE PATHOLOGY

As.univ.dr. *Cristian-Adrian Constantinescu*,  
șef lucr.dr. *Elena-Mihaela Constantinescu*,  
Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov  
Autor corespondent: *Elena-Mihaela Constantinescu*, e-mail  
dr\_mihaelaconstantinescu@yahoo.com

### Abstract:

The incidence of *Helicobacter pylori* infection is between 3-10% of the population per year in developing countries and 0.5% per year in developed countries. There are significant correlations between the prevalence of *H. pylori* infection, hygiene and living conditions of childhood.

The natural reservoir of *H. pylori* infection is human, describes many possible routes of transmission: oral-oral, fecal-oral, gastro-oral, iatrogenic, aquatic and zoonotic

Based on genetic differences, *H. pylori* have been classified in seven varieties, with different geographical distribution, prevalence specific ethnic groups. Suggested origin of *H. pylori* infection is in East Africa, from where it spread ago a hundred thousand years

The first form of the disease, which manifests itself in all patients infected with *H. pylori* is active chronic gastritis. Later complications occur or developments such chronic gastritis to ulcer disease and gastric cancer.

**Key-words:** *species H. pylori, gastrointestinal pathology*

### Introducere

La nivel global, se estimează că infecția cu *Helicobacter pylori* se întâlnește la două treimi din populație, proporția fiind diferită în funcție de regiune, țară, respectiv într-un procent mai redus în țările dezvoltate economic și mult mai mare în țările sărace. Studiile recente au arătat că țările industrializate cunosc un declin accelerat al numărului de cazuri de infecție cu *Helicobacter pylori* în ultima perioadă [14].

Incidența infecției cu *Helicobacter pylori* se situează între 3 și 10 procente din populație pe an în țările în curs de dezvoltare și 0,5 la sută pe an în țările dezvoltate [39]. S-au evidențiat corelații semnificative între prevalența infecției cu *H.pylori* și condițiile de igienă și de viață din timpul copilăriei [28]. De asemenea s-a observat o asociere certă și între infectarea precoce, în primii ani ai copilăriei cu acest agent patogen cu implicații în patologia digestivă și complexitatea patologiilor dezvoltate de-a lungul vieții.

Rezervorul natural al infecției cu *H. pylori*

este omul descriindu-se mai multe căi de transmitere posibile: oral-orală, fecal-orală, gastro-orală, iatrogenă, acvatică și zoonotică

Deși se cunoaște de la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea că în stomacul uman sunt prezente bacterii, se credea că acestea nu îl colonizează ci sunt elemente tranzitorii, introduse odată cu ingestia de hrană. La acea vreme a fost descrisă prezența în stomacul mamiferelor a unor microorganisme spiralate [43], pentru ca la scurt timp să se observe prezența unor microorganisme similare și în stomacul oamenilor [1, 10, 44]. Dintre pacienții la care s-au observat existența bacteriilor respective unii au fost suspecți și ulterior diagnosticați cu ulcere peptice sau cu diferite tipuri de carcinoame gastrice. Acesta a fost momentul din care s-au luat în considerare și ipotezele implicării acestor bacterii în etiopatogenia afecțiunilor menționate, pacienții fiind tratați cu doze mari de bismut [1]. Ulterior ipoteza a fost infirmată, probabil datorită numărului mare de persoane care prezentau

bacteria fără să manifeste simptome și semne clinice. Acest curent de gândire a persistat până în 1983, când experimentele de cultivare ale australienilor Marshall și Morris [22, 27], la care se adaugă autoinoculări și inoculări realizate pe voluntari de către aceiași cercetători, au declanșat o schimbare fundamentală în abordarea *H. pylori* ca agent patogen. Testele au demonstrat că această bacterie poate coloniza mucoasa gastrică, rezultatul fiind apariția inflamației și evoluția în timp către o gastrită persistentă. Cei doi cercetători au aplicat apoi un tratament cu amoxicilină, subsalicilat de bismut sau tinidazol [2, 28, 31], ameliorând simptomele gastrice. Cu toate că în următorii douăzeci de ani studiile asupra *H. pylori* au luat amploare, încă nu se cunosc exact mecanismele de transmitere.

Distribuția tulpinilor de *H. pylori* și migrația popoarelor de-a lungul mileniilor prezintă o asociere semnificativă [55]. Pe baza diferențelor genetice, *H. pylori* a fost clasificat în 7 varietăți cu răspândire geografică diferită și cu prevalență specifică grupurilor etnice. Originea sugerată a infecției cu *H. pylori* se află în Africa de Est de unde s-a răspândit în urmă cu o sută de mii de ani. O dată cu trecerea timpului, cu migrația populațiilor purtătoare de *H. pylori*, s-a produs și o diversificare genetică a agentului patogen respectiv. În sprijinul acestei ipoteze stă secvențierea genetică a tulpinilor, care arată că diversitatea genetică este invers proporțională cu depărtarea geografică față de Africa de Est [25].

Inițial microorganismul a fost numit „*Campylobacter pyloridis*”. Ulterior, după secvențializarea ADN-ului în 1989 [3], denumirea a fost modificată în cea actuală pentru a evidenția că nu aparține genului

### **Taxonomie bacteriană**

Alături de genurile *Flexispira*, *Sulfurimonas*, *Thiomicrospira*, *Thiovolum* și *Wolinella*, genul *Helicobacter* face parte din proteobacterii, ordinul *Campylobacterales*, familia *Helicobacteriaceae*. În genul *Helicobacter* au fost încadrate până în prezent peste 20 de specii, dar multe altele se află în așteptarea clasificării oficiale [13].

Toți membrii genului *Helicobacter* sunt organisme microaerofile, majoritatea catalazopozitivi și oxidazo-pozitivi, dar numai o parte

fiind ureazo-pozitivi.

Speciile de *Helicobacter* se pot împărți în două linii principale: specii gastrice și specii enterohepatice (non-gastrice), ambele având o înaltă specificitate de organ. Astfel, cele gastrice nu pot coloniza intestinul sau ficatul, în timp ce speciile enterohepatice nu se pot dezvolta în mucoasa gastrică [50].

### **Speciile gastrice de Helicobacter**

De-a lungul timpului, majoritatea speciilor identificate de *H. pylori* au suferit mutații genetice necesare adaptării la condițiile neospitaliere de la suprafața mucoasei gastrice a mamiferelor. Toate speciile gastrice ale *Helicobacter* sunt foarte mobile prin prezența flagelilor și prezintă caracteristici ureazo-pozitive [50, 63]. Aceste două specificități sunt indispensabile în colonizarea mucoasei gastrice, întrucât urează face posibilă supraviețuirea pe termen scurt în mediul gastric acid, în timp ce mobilitatea permite deplasarea către mucoasa gastrică, unde pH-ul este mai puțin acid [35, 43, 42]. Odată pătrunse în lumenul gastric, *Helicobacter* manifestă o motilitate chemotactică spre stratul mucos, mediata de uree și de bicarbonat [63]. Ulterior, propulsia flagelară și forma spiralată ajută la penetrarea în stratul mucos, cu pH mai aproape de neutru care permite bacteriilor din aceste specii să prolifereze.

### **Helicobacter felis**

Această specie cu potențial zoonotic [21, 22] a fost identificată pentru prima dată în stomacul unei pisici (23), dar a fost mai târziu găsită și la câini.

*Helicobacter felis* are o morfologie helicoidală, cu fibre periplasmice caracteristice după care se poate identifica microscopic. Prezintă o mobilitate extrem de crescută fapt reliefat atunci când este cultivată pe gel agar, unde nu formează colonii ci crește uniform pe toată suprafața [15]. De menționat că necesită un mediu de cultură special, cu umiditate mare, mediile standard oferind un suport neadecvat creșterii [21].

În privința patogenității, nu s-a demonstrat încă o asociere între *Helicobacter felis* și gastrita la câini și pisici [5, 9, 44, 45], fapt care conduce la ipoteza că ar putea face parte din flora gastrică normală a acestor animale. Pe de altă parte, inocularea speciei la șoareci de laborator

a determinat gastrită, proliferarea celulelor epiteliale și apoptoză [24,6,7,31].

### **Helicobacter mustelae**

Această specie este caracterizată de o dimensiune mică, precum și de prezența flagelilor multipli dispuși la poli și pe lateral. Animalele la care a fost identificată prezența acestei specii sunt dihorii sălbatici sau cei de casă, al căror stomac este apropiat morfologic și fiziologic de cel uman [11]. *Helicobacter mustelae* are în comun cu *Helicobacter pylori* factori de virulență cum ar fi: prezența ureazei, motilitatea și mimetismul antigenic al grupului sanguin al gazdei [8, 36, 54]. Drept urmare, aderența acestei specii la celulele epitelului gastric și răspunsul imun indus reprezintă aspecte foarte asemănătoare, ca și în cazul infecției cu *Helicobacter pylori* [37].

Prin aceste similarități, *Helicobacter mustelae* reprezintă un potențial model de studiu in vivo al virulenței manifestate de *Helicobacter pylori* la om [12].

### **Helicobacter acinonychis**

Reprezintă specia este cea mai apropiată filogenetic de *Helicobacter pylori* [17]. Se presupune că cele două s-au diferențiat recent dintr-un strămoș comun [16].

*Helicobacter acinonychis* se găsește ca agent patogen la felinele mari și se asociază frecvent cu gastrită cronică și ulceratii tanatogeneratoare la felinele mari aflate în captivitate [34].

*Helicobacter acinonychis* răspunde la tratamentul antibiotic folosit pentru *Helicobacter pylori* și manifestă mecanisme asemănătoare de rezistență [39].

### **Helicobacter heilmanii**

Reprezintă o specie de *Helicobacter* cu o mare varietate de gazde [49, 51], identificându-se prezența lor alături de oameni, și la nivelul animalelor sălbatice, pisici, câini și primat. În privința oamenilor infecția este considerată ca și zoonoză deoarece există o asociere între aceasta și contactul strâns cu pisici și câini purtători [1].

Oamenii colonizați pot prezenta gastrită, dispepsie sau, mai rar, ulcer, diferența constând într-un răspuns mai atenuat al simptomatologiei comparativ cu cel al infecției cu *Helicobacter pylori* [53].

### **Speciile enterohepatice de Helicobacter**

Speciile enterohepatice ale genului *Helicobacter* au tropism pentru colon, ileus și căile biliare ale mamiferelor, fiind prezente inclusiv la om. Infectarea este persistentă și se asociază cu inflamație cronică, proliferarea excesivă a stratului epitelial cu posibilă evoluție spre neoplazie, precum și cu afecțiuni hepatobiliare [2, 50, 58].

Linia speciilor enterohepatice ale *Helicobacter* prezintă o mare varietate, cu diferite morfologii, diverse ultrastructuri și condiții necesare pentru proliferare [50]. Majoritatea speciilor au fost superficial caracterizate, cu excepția *Helicobacter hepaticus* – bacterie care infectează rozătoarele permițând efectuarea studiilor de laborator [59,60].

### **Caractere de cultură**

*Helicobacter pylori* este un microorganism pretențios, care necesită un mediu de cultură complex. Temperatura optimă de creștere este de 37 de grade Celsius, dar se poate dezvolta, mai puțin eficient, în intervalul 34 -40 de grade Celsius.

Mediul de dezvoltare ideal are un pH neutru, cu toate că *H. pylori* supraviețuiește în intervalul de pH cuprins între 5,5 și 8 datorită adaptărilor sale protective. Pe perioade scurte rezistă și expunerii la valori ale pH-ului mai mici de 4 [45, 52].

Fiind un organism microaerofil, necesită o concentrație a oxigenului molecular de 5 procente, prezența dioxidului de carbon în concentrație de 5-10% și, de asemenea, umiditate crescută de minim 95%. Astfel, pentru cultivare se poate folosi un mediu standard pentru bacterii microaerofile, cu 85% azot molecular, 10% dioxid de carbon și 5% oxigen molecular. Prezența hidrogenului molecular nu interferează cu creșterea și nici nu este necesară.

*H. pylori* este considerat astăzi un microorganism microaerofil și capnofil putându-se dezvolta in vitro atât în condiții aerobe sau microaerobe dacă densitatea culturii este mare, dar și în microaerofilie la concentrații reduse.

Complexitatea mediului de cultură pentru *H. pylori* implică și adăugarea de ser sau de sânge de cal sau de oaie care oferă nutrienți suplimentare. Elemente suplimentare care se adaugă mediului de cultură pot să fie cărbunele

activat sau suplimentele speciale pentru medii de cultură de tipul ciclodextrinelor care au ca rol protecția acizilor grași cu lanț lung [56]. Agarul utilizat în astfel de situații este de tip Columbia sau cel folosit pentru cultivarea Brucellei. Pentru cultivarea uzuală și împiedicarea suprainfecției biopsiilor gastrice cu alți agenți patogeni, precum și pentru crearea unui mediu selectiv, se pot adăuga în compoziția mediului de cultură și acid nalidixic [48] precum și antibiotice de tipul: amfotericinei, polimixinei B, trimetoprimului și vancomicinei (aditiv Skirrow).

Cultivarea pe mediu lichid este posibilă dacă se folosește mediul pentru Brucella sau mediu Mueller-Hinton cu aditivi, dar nu este fezabilă pentru cultivarea de rutină [40].

Creșterea culturii de *H. pylori* are loc după 3 până la 7 zile de incubare. În zilele 3-14 bacteria formează colonii mici, de aproximativ 1mm, netede, translucide [18], cu moderata hemoliza, după care stagnează și ulterior trece la forma cocoidă [20], necultivabilă.

Depozitarea pe termen lung a *H. pylori* se poate realiza folosind culturi de cel mult 48 de ore, cu minim 90% forme spiralate, pentru cea mai bună viabilitate. Mediul pentru depozitare este reprezentat de infuzia de creier cu inimă sau de substrat pentru Brucella, cu adaos de glicerol 20%.

#### **Particularități ale manifestărilor clinice**

Infecția cu *H. pylori* nu este o boală în sine, ci o stare a organismului care implică riscul de a dezvolta diferite afecțiuni clinice în mai multe segmente ale tractului digestiv.

Prima formă de boală, care se manifestă la toți pacienții infectați cu *H. pylori* este gastrita cronică activă. Localizarea intragastrică și gradul de severitate al acesteia sunt în mare parte dependente de numeroși factori, printre care: tulpina de *H. pylori*, genomul gazdei, răspunsul imunitar, alimentația și producția de acid gastric. Ulterior survin complicații sau evoluții ale acestei gastrite cornice către boala ulceroasă și cancerul gastric în cazurile mai severe de inflamație.

Colonizarea cu *H. pylori* conduce în toate cazurile la infiltrarea mucoasei gastrice cu celule ale sistemului imunitar (neutrofile și mononucleare). Localizarea acestui proces este atât la nivelul mucoasei gastrice din antru cât și

în cea din corpul stomacului, rezultând o inflamație cronică, aceasta fiind principala manifestare patologică a infecției cu *H. pylori*. Pe termen lung, această gastrită poate evolua în afecțiuni mai grave.

Coroborarea datelor rezultate din prelucrarea biopsiilor de la aceste nivele cu procese inflamatorii a arătat că o colonizare prelungită cu *H. pylori* se asociază aproape în toate cazurile cu apariția gastritei. Alte cauze identificate ca fiind implicate în apariția acestui tip de patologie digestivă și care ar merita să fie investigate sunt și medicația îndelungată cu antiinflamatorii nesteroidiene, abuzul de alcool, infecția cu citomegalovirus, boli autoimune sau anemia pernicioasă.

Boala de reflux gastroesofagian nu a fost până recent asociată cu infecția cu *H. pylori* [62]. Actualmente, unele studii sugerează idea conform căreia infecția cu *H. pylori* ar putea avea efect protector față de apariția bolii de reflux gastro-esofagian. Această idee s-a conturat mai bine prin observațiile făcute asupra prevalenței mai mici a infecției cu *H. pylori* la pacienții care prezentau boala de reflux gastro-esofagian [10]. În sprijinul susținerii acestei teorii stă și observația unei proporții inverse a tiparelor prevalenței infecției cu *H. pylori* și a bolii de reflux gastro-esofagian în raport cu regiunea geografică și cu momentul istoric precum și de scăderea secreției acide la pacienții infectați cu *H. pylori*, sinonimă cu suprimarea căii de producere a bolii de reflux gastro-esofagian [26].

În practică, aplicabilitatea acestor observații este redusă deoarece nu s-a demonstrat că eradicarea infecției cu *H. pylori* modifică semnificativ riscul apariției de novo a bolii de reflux gastro-esofagian sau agravarea bolii deja existente [44, 57]. Principiul de care trebuie să se țină cont în practica medicală este acela de a administra medicația pentru eradicare numai dacă există un diagnostic cert al infecției cu *H. pylori*, fără a se lua în seamă existența bolii de reflux gastro-esofagian pentru decizia terapeutică de a trata infecția

#### **Bibliografie:**

- [1] Akin O. Y., Tsou V. M., Werner A. L. - Gastrospirillum hominis- associated chronic active gastritis. *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 1995, 15:429-435.

- [2] Avenaoud P., Marais A., Monteiro L., Le Bail B., Bioulac Sage, P., Balabaud C., Megraud F. - Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer*, 2000, 89:1431–1439.
- [3] Baron S. - *Campylobacter* and *Helicobacter*, Medical Microbiology, ed a 4-a, 1996
- [4] Bizzozero G. - Ueber die schlauchfo ¨rmigen Dru ¨sen des Magendarm- kanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberfl ¨chenepithel der Schleimhaut. Dritte mitteilung. *Archiv Mikroskopische Anat.*, 1893, 43:82–152.
- [5] Cattoli G., Chiochetti R., Gaastra W., Gualtieri M., Kusters J.G., Sanguinetti V., Vandenbroucke-Grauls C.M., van Vugt R., Zanoni R.G. - Occurrence and characterization of gastric *Helicobacter* spp. in naturally infected dogs. *Vet. Microbiol.* 1999, 70:239–250
- [6] Chen M., Hazell S.L., Lee A. - Immunisation against *Helicobacter* infection in a mouse/*Helicobacter felis* model. *Lancet* 1992, 339:1120–1121.
- [7] Court M., Crabtree J. E., Dixon M. F., Robinson P. A. - Gastric *Helicobacter* species infection in murine and gerbil models: comparative analysis of effects of *H. pylori* and *H. felis* on gastric epithelial cell proliferation. *J. Infect. Dis.* 2002, 186:1348–1352.
- [8] Dunn B. E., Fox J. G., Taylor N. S., Sung C. C. - Purification and characterization of *Helicobacter mustelae* urease. *Infect. Immun.* 1991, 59:3343– 3345.
- [9] Coleman B. E., Dewhirst F. E., Eaton K. A., Paola J. - Paster, B. J., Sherding, R., Tzellas, N. Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. *J. Clin. Microbiol.* 1996, 34:3165–3170.
- [10] Barkun A. N., Beech R., Best L.M., Fainsilber T., Fallone C.A., Gottke M.U., Kouri K., Loo V.G., Lowe A., Nguyen T., Veldhuyzen van Zanten, S. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95:659–669.
- [11] Fox J. G. - Anatomy of the ferret. In J. G. Fox (ed.), *Biology and diseases of the ferret*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md. 1998, p. 19–69.
- [12] Correa P., Fox J. G., Lee A., Murphy J. C., Otto G., Rose R., Taylor N. S. - *Helicobacter mustelae*-associated gastritis in ferrets. An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology* 1990, 99:352– 361.
- [13] Fox J. G. - The non-*H. pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002, 50:273–283.
- [14] Genta R. M. - After gastritis—an imaginary journey into a *Helicobacter*-free world. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16(Suppl. 4): 2002, 89–94.
- [15] Blanchard T. G., Czinn S. J., Eisenberg J. C., Gottwein J. M., Lehmann P. V., Nedrud J. G., Redline R. W., Targoni O. S., Tary-Lehmann M., Zagorski B. M. - Protective anti-*Helicobacter* immunity is induced with aluminum hydroxide or complete Freund’s adjuvant by systemic immunization. *J. Infect. Dis.* 2001, 184:308–314.
- [16] Achtman M., Ghai R., Gressmann H. B., Kraft C., Linz B., Meyer T. F., Pleissner K. P., Schlapbach R., Suerbaum S., Yamaoka Y. - Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. *PLoS Genet.* 2005, 1:e43.
- [17] Gueneau P., Loiseaux-De Goer S. - *Helicobacter*: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. *Infect. Genet. Evol.* 2002, 1:215–223.
- [18] Beyer J., Clarridge J. E., Drnec J., Evans D. G., Flamm R., Graham D. Y., Hachem C. Y., Han S. W., Kim H. Y. - Transport and storage of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995, 14:349–352.
- [19] Krienitz W. - Ueber das auftreten von mageninhalten bei carcinoma ventriculi. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1906, 22:872.
- [20] Kusters J. G., Gerrits M. M., Vandenbroucke- Grauls C. M., Van Strijp J. A. - Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun.* 1997, 65:3672–3679.
- [21] Kuipers E. J., Kusters J. G. - Non-*pylori* *Helicobacter* infections in humans. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998, 10:239–241.
- [22] Conklin J. L., Landas S., Lavelle J. P., Mitros F. A. - Acute gastritis associated with spiral organisms from cats. *Dig. Dis. Sci.* 1994, 39:744– 750.
- [23] Hazell S. L., Kouprach S., Lee A., O’Rourke J. - Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. *Infect. Immun.* 1988, 56:2843– 2850.
- [24] Fox J. G., Lee A., Murphy J., Otto G. - A

- small animal model of human *Helicobacter pylori* active chronic gastritis. *Gastroenterology* 1990, 99: 1315–1323.
- [25] Balloux F., Moodley Y., Linz B., et al – An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 2007, 445, 915-918
- [26] Angioi-Duprez K., Haristoy X., Hatier R., Lozniewski A., Plenat F., Rasko D. A., Taylorand D. E. - Influence of Lewis antigen expression by *Helicobacter pylori* on bacterial internalization by gastric epithelial cells *Infect. Immun.* 2003, 71:2902–2906.
- [27] Luger A. - Ueber spirochaeten und fusiforme bazillen im darm, mit einer beitrage zur frage der lamblien-enteritis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1917, 52:1643–1647.
- [28] Graham D. Y., Malaty H. M. - Importance of childhood socio-economic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection *Gut* 1994, 35:742–745.
- [29] Marshall B. J., Warren J. R. - Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984, i:1311–1315.
- [30] Armstrong J. A., Francis G. J., Marshall B. J., Nokes N.T., Wee S.H. - Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 37(Suppl. 2) 1987, :16–30.
- [31] Arvidsson S., Larsson H., Lee A., Mellgard B., Sundell G. - *Helicobacter felis* infected rat as a model for *Helicobacter pylori* infection, colonisation pattern and inflammatory response. *Am. J. Gastroenterol.* 1994, 89:1320.
- [32] Morris A., Nicholson G. - Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987, 82:192–199.
- [33] Ali M.R., Blaser. M.J., Morris A.J., Nicholson G.I., Perez-Perez G.I. - Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori* *Ann. Intern. Med.* 1991 114:662–663.
- [34] Bolton L., Colly L.P., Kriek N.P., Meltzer D.G., Munson L., Nesbit J.W. - Diseases of captive cheetahs (*Acinonyx jubatus jubatus*) in South Africa: a 20-year retrospective survey. *J. Zoo Wildl. Med.* 1999, 30:342–347.
- [35] Mizote T., Nakamura H., Nakazawa T., Okita K., Takeuchi H., Yoshiyama H. - Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. *Infect. Immun.* 1998, 66:4832–4837.
- [36] Clyne M., Drumm B., O’Croinin T. - Molecular mimicry of ferret gastric epithelial blood group antigen A by *Helicobacter mustelae*. *Gastro- enterology* 1998, 114:690–696.
- [37] Appelmelk B.J., Clyne M., Drumm B., O’Croinin T. - Antigastric autoantibodies in ferrets naturally infected with *Helicobacter mustelae*. *Infect. Immun.* 2001, 69:2708–2713.
- [38] Pel P. K. - Diseases of the stomach. De Erven Bohn, Amsterdam, The Netherlands. (In Dutch.) 1899.
- [39] Bart A., Kusters J.G., Pot R.G., Smeets L.C., Vanden-Broucke-Grauls C.M., Van Tongeren W. - Interspecies transfer of antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* and *Helicobacter acinonychis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45:2975–2976.
- [40] Penn C.W., Reynolds D.J. - Characteristics of *Helicobacter pylori* growth in a defined medium and determination of its amino acid requirements. *Microbiology* 1994. 140:2649–2656.
- [41] Rosenberg J.J. - *Helicobacter pylori*. *Pediatr Rev.* Feb 2010;31 (2):85-6; discussion 86. [Medline].
- [42] Groll C., Hanauer G., Josenhans C., Konradt M., Scheid P., Schreiber S., Suerbaum S., Werling H. O. - The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric, 2004.
- [43] Azevedo-Vethacke M., Bucker R., Friedrich S., Garten D., Gatermann S., Groll C., Josenhans C., Scheid P., Schreiber S., Suerbaum S. - Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect. Immun.* 2005, 73:1584–1589.
- [44] Schwizer W., Thumshirn M., Dent J., Guldenschuh I., Menne D., Cathomas G., Fried M. - *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 357:1738–1742., 2001
- [45] Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R., Weeks D. L. Mechanisms of acid resistance due to the urease system of *Helicobacter pylori*. *Gastro- enterology* 2002. 123:187–195
- [46] Chang Y.F., Harpending P., McDonough P.L., Simpson K.W., Strauss-Ayali D., Valentine B.A. - *Helicobacter felis* infection in dogs: effect on gastric structure and function. *Vet. Pathol.* 1999, 36:237–248

- [47] Arebi N., Calam J., Chang Y.F., Domeneghini C., McDonough P.L., Scanziani E., Simpson K.W., Straubinger A.F., Straubinger R.K., Strauss-Ayali D. - *Helicobacter felis* infection is associated with lymphoid follicular hyperplasia and mild gastritis but normal gastric secretory function in cats. *Infect. Immun.* 2000, 68:779–790.
- [48] Skirrow M.B. - *Campylobacter enteritis*: a “new” disease. *Br. Med. J.* 1977, 2:9–11.
- [49] Dewhirst F.E., Lee A., O’Rourke J., Paster B.J., Solnick J.V., Tompkins L.S. - An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J. Infect. Dis.* 1993, 168:379–385.
- [50] Schauer D.B., Solnick J.V. - Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14:59–97.
- [51] Solnick J.V. - Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36:349–354.
- [52] Altendorf K., Bakker E.P., Stingl K. - Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? *Trends Microbiol.* 2002, 10:70–74.
- [53] Bayerdorffer E., Bethke B., Kroher G., Meining A., Morgner A., Stolte M. - A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997, 32:28–33.
- [54] Josenhans C., Labigne A., Suerbaum S. - Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* *flaB* flagellin genes and construction of *H. pylori* *flaA*- and *flaB*-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J. Bacteriol.* 1993, 175:3278–3288.
- [55] Josenhans C., Suerbaum S., Sterzenbach et al – The complete genome sequence of the cariogenetic bacterium *Helicobacter hepaticus*. *Prot Natl Acad Sci USA*, 2004, 100, 7901-7906
- [56] Al-Soud W., Hynes S.O., Moran A.P., Nilsson H.O., Taneera J., Wadstrom T. - Influence of activated charcoal, porcine gastric mucin and beta-cyclodextrin on the morphology and growth of intestinal and gastric *Helicobacter* spp. *Microbiology* 2002, 148:677–684.
- [57] Hahn B., McSorley D., Vakil N. - Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14:45–51.
- [58] de Man R.A., Ijzermans J.N., Kuipers E.J., Kusters J.G., Pot R.G., Verhoef C., Zondervan P.E. - Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 15:1171–1174.
- [59] Anver M.R., Benveniste R.E., Haines D.C., Ward J.M. - Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am. J. Pathol.* 1994, 145:959–968.
- [60] Anver M.R., Collins Jr. M.J., Fox J.G., George C.V., Gilden R.V., Gonda M.A., Gorelick P.L., Haines D.C., Nagashima K., Ward J.M., et al. - Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994, 86:1222–1227.
- [61] Marshall B.J., Warren J.R. - Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983, i:1273–1275.
- [62] Loffeld R.J.L.F., Werdmuller B.F.M. - *Helicobacter pylori* has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997, 42:103–105.
- [63] Nakazawa T., Yoshiyama H. - Unique mechanism of *Helicobacter pylori* for colonizing the gastric mucus. *Microbes Infect.* 2000, 2:55–60.