**УДК 579.835/.61/.62:[616.33/.34-02+616-022.7/.9]**

# ХЕЛИКОБАКТЕРЫ ЖИВОТНЫХ В ЭНТЕРОПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

**Поздеева А.О.[1], Поздеев О.К.[1,2], Валеева Ю.В.[2], Кипенская Л.В.[1]**

*[1]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Казань;*
*[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, e-mail:val_iulia@mail.ru*

**В обзоре рассмотрена этиологическая значимость бактерий рода Helicobacter, колонизирующих кишечник различных животных, в развитии различных энтеропатологий у человека. Приведенные данные свидетельствуют о том, что многие «внежелудочные» хеликобактеры широко распространены среди различных млекопитающих и птиц, которые в свою очередь часто могут служить резервуаром для возможной колонизации ЖКТ человека. Показано, что иногда подобная колонизация может приводить к развитию заболеваний, хотя известны случаи бессимптомного носительства подобных микроорганизмов. Представленные данные указывают, что к развитию таких заболеваний чаще всего предрасполагают различные местные и системные нарушения резистентности организма. В то же время случаи подобных заболеваний у лиц без нарушений иммунного статуса изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.**

Ключевые слова: хеликобактеры животных, энтеропатология, резистентность.

# ANIMAL HELICOBACTERS IN HUMAN ENTEROPATHOLOGY

**Pozdeeva A.O.[1], Pozdeev O.K.[1,2], Valeeva J.V.[2], Kipenskaya L.V.[1]**

*[1]Kazan state medical academy, Kazan;*
*[2]Kazan state medical university, Kazan, e-mail: val_iulia@mail.ru*

**The etiological significance of bacteria of the genus Helicobacter colonizing intestines of various animals in development of various enteropatologies in the human beings was reviewed. The data demonstrating the broad distribution of such «extra gastric» helicobacters among various mammals and birds, which can serve as reservoir for a possible colonization of human intestinal tract were submitted. The possibility of such microbial colonization to develop different diseases in human beings was shown, in same time many cases of asymptomatic carriage of similar microorganisms are also known. The role of various local and systemic disorders of resistance as predisposing factors to development of such diseases was emphasized. In same time the cases of similar diseases in persons without such defects of resistance are insufficiently studied and they need further investigations.**

Keywords: animal helicobacters, enteropatologies, resistance.

Род *Helicobacter* семейства *Helicobacteraceae* объединяет подвижные извитые грамотрицательные бактерии, колонизирующие желудочно-кишечный тракт человека и животных. Систематика рода *Helicobacter* семейства *Helicobacteraceae* остается незавершенной, и на сегодняшний день он включает 33 четко идентифицированных и несколько провизорных видов. Его история началась с открытия B.J. Marshall и J.R. Warren, в 1984 г. установивших этиологическую роль *Helicobacter pylori* в развитии гастритов и язв желудка у человека [30]. Принимая во внимание, что «новое является хорошо забытым старым», и справедливости ради, следует отметить, что этот микроорганизм уже открывали и не один раз. Тут следует вспомнить исследования W. Kreinitz (1905), J.L. Doenges (1938), A.S. Freedberg и L.E. Barron (1940), E.D. Palmer (1954) и др. Более того, в 1899 г. В. Яворский из Краковского Ягеллонского Университета не только обнаружил эти бактерии в желудке человека, но и сделал обоснованное предположение об их роли в развитии гастритов. Однако

эта гипотеза не привлекла должного внимания, т.к. он писал на польском языке и его труды остались неизвестными зарубежным коллегам [24]. Тем не менее, не умаляя заслуг открытия B.J. Marshall и J.R. Warren, необходимо подчеркнуть, что именно оно запустило лавину исследований по изучению экологии и медицинского значения хеликобактеров.

Как было установлено позднее, большинство членов рода *Helicobacter* не является «желудочными» и обычно колонизирует слизистую оболочку кишечника, желчевыводящих путей и печеночных протоков различных млекопитающих и птиц [6]. Если роль «желудочных» хеликобактеров, составляющих не более трети от всех представителей рода *Helicobacter*, в развитии заболеваний у человека представляется более или менее изученной, то этиологическая значимость большинства «внежелудочных», или как их называют, энтерогепатических хеликобактеров (ЭГХ) требует дальнейшего изучения.

Во многом это обусловлено трудностями выделения и культивирования этих микроорганизмов, поэтому большинство исследований ограничивались их индикацией с привлечения методов гибридизации и секвенирования нуклеиновых кислот. Внедрение в микробиологическую практику новых лабораторных методов, таких как определение профиля жирных кислот и масс-спектрометрия, позволило более детально идентифицировать эти бактерии и изучить их патогенный потенциал. Пионерские исследования ЭГХ основывались на данных электронной микроскопии, выявивших фенотипические особенности, отличающие их от «желудочных» хеликобактеров. Их результаты явились основанием для разделения ЭГХ на две группы по морфологическим признакам. Первая группа включает виды, снабженные периплазматическими фибриллами, спирально обернутыми вокруг тела бактерии, а также два биполярно расположенными жгутиками, окруженными чехлами. К ним относят *H. aurati, H. bilis*, *H. muridarum*, *H. rappini* и *H. trigontum*. Представители второй группы лишены фибрилл, морфологически сходны с микроорганизмами рода *Campylobacter*, но несколько длиннее, и некоторые виды являются не амфитрихами, а монотрихами. В эту группу включены *H. canadensis*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. cholecystus, H. fennelliae*, *H. hepaticus*, *H. mesocricetorum, H. pametensis*, *H. pullorum*, *H. rodentium* и *H. typhlonicus*. Бактерии обоих морфологических типов можно обнаружить на слизистой толстой и слепой кишки различных животных. Колонизация кишечника микроорганизмами начинается с первой недели и сохраняется на протяжении всей жизни.

Первоначально ЭХГ были обнаружены у мелких грызунов, позднее круг их природных хозяев существенно расширился, включая китов и дельфинов. Очевидно, по мере изучения экологии этих бактерий, он будет перманентно расширяться [20]. Подобная убиквитарность этих микроорганизмов послужила неким «сертификатом», свидетельствующим о том, что они являются представителями нормальной кишечной

микрофлоры. Однако выяснилось, что некоторые ЭГХ могут вызывать у своих хозяев различные заболевания, а также инфицировать человека [36].

До настоящего времени многое в эпидемиологии поражений, вызываемых ими у человека, остается много «белых пятен». Но в некоторых случаях удалось проследить их явный зоонозный характер с фекально-оральным механизмом передачи. Преимущественно бактерии передаются алиментарным путем при употреблении мяса крупного рогатого скота, свиней или продуктов птицеводства, не прошедших достаточную термическую обработку. Также вероятен контактный путь заражения при излишне тесных контактах с инфицированными животными и несоблюдении элементарных правил гигиены. В группу риска входят люди, по роду своей деятельности связанные с животными (ветеринары, животноводы, птицеводы, работники мясоперерабатывающих предприятий), лица, выращивающие животных и птицу на частных подворьях, а также владельцы различных домашних животных. Вероятность инфицирования также существенно зависит от социально-экономического уровня жизни конкретных лиц [49].

Постепенно увеличивающийся объем информации об обнаружении ЭГХ при заболеваниях человека привлекает все большее внимание гастроэнтерологов. Целью настоящего обзора является анализ современных сведений о значении этих микроорганизмов в развитии энтеропатологий у человека.

**Эгх и гастроэнтериты.** До недавнего времени, вследствие морфологического сходства с кампилобактерами, различные энтериты, вызываемые ЭГХ, относили к случаям кампилобактериоза. Со временем совершенствование лабораторных методов исследования позволило более точно классифицировать эти микроорганизмы. Первые данные о выделении *H. pullorum* от больных с гастроэнтеритами были получены в Австралии (1994), позднее их выделили от пациентов в Швейцарии, Германии, Канаде и Англии [39]. Впервые *H. pullorum* был изолирован из слепой кишки здоровых кур, а также из тканей печени и кишечника кур, больных гепатитом [3]. Изучение фенотипических свойств и ДНК-гибридизация участка 16SpPIIK позволили идентифицировать бактерии как новый вид рода *Helicobacter*. Морфологически *H. pullorum* представлен подвижными грамотрицательными извитыми бактериями-монотрихами, что отличает их от большинства других представителей рода. Подобно большинству «внежелудочных» хеликобактеров, они не образуют уреазу, устойчивы к бактерицидному действию солей желчных кислот и способны расти при 42 °С. Несмотря на то, что эти бактерии часто выделяют из кишечника кур, но также они могут колонизировать кишечный тракт грызунов [8]. Механизм инфицирования человека остается до конца не выясненным, но имеет несомненные признаки зоонозов. Можно полагать, что в организм человека они проникают тем же путем, что и возбудители кишечных

кампилобактериозов. В этом плане интересно сообщение о том, что *H. pullorum* может выживать в воде в течение 36 часов при 25 °С [37].

У бактерий идентифицированы шесть потенциальных факторов патогенности: протеаза, фактор адгезии 2, флагеллин, секретируемый белок Hcp (гемолизн Co – регулирующий белок), белок G с валин-глициновым повтором (VgrG), белок VI типа секреции (аналогичный белку TssB *Pseudomonas aeruginosa* и ImpB *Escherichia coli*). Показано, что in vitro адгезию *H. pullorum* медиирует взаимодействие полярного жгутика с поверхностью клеток линии Caco-2 и реализуется через фимбрии. Подобный механизм позволяет бактериям прикрепляться к поверхности энтероцитов, что индуцирует ответный синтез Интерлейкина-8 (ИЛ-8) эпителиальными клетками и, соответственно, способствует развитию воспалительного ответа. Последующая инвазия в клетки происходит посредством пенетрации нефлагеллированного конца через клеточную мембрану. При этом происходит «сморщивание» клеточной мембраны, что приводит к разрушению микроворсинок и гибели клетки-мишени. Кроме того, бактерии образуют агрегаты в области межклеточных мостиков, что также способствует проникновению микроорганизмов через эпителиальные барьеры [47].

Клинически профузные диареи, вызванные *H. pullorum*, протекают бурно: у половины пациентов отмечают абдоминальные боли и потерю веса, у трети – ректальные кровотечения. [39]. Предположительно, они могут иметь место в случаях инфицирования токсигенными штаммами *H. pullorum*, продуцирующими цитолетальный «вспенивающий» токсин (*cytolethal distending toxin*, CDT), сходный с токсинами других хеликобактеров [50]. В культурах гепатоцнтов in vitro on нарушает структуру клетки и $G_2$/M клеточный цикл, подобно бактериальным ДНК-азам. Синтез токсина кодируют три гена *cdtA*, *cdtB* и *cdtC.* Белок cdtB проявляет свойства ферментативно активной части голотоксина. Изучение взаимодействия *H. pullorum* in vitro на линиях клеток AGS (эпителиоциты желудка человека), CaCo-2 и HT-29 (эпителиоциты кишечника) показало, что взаимодействие микроорганизмов с клетками индуцирует секрецию Интерлейкина-8 через активацию ядерного фактора NF-κB [46].

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам показало, что жизнедеятельность все выделенных изолятов *H. pullorum* подавляли макролиды, азалиды и амоксициллин, тогда как 80 % штаммов были резистентны к фторхинолонам – ципрофлоксацину и левофлоксацину [9].

Другим представителем рода *Helicobacter*, выделенным у пациентов с энтеритами, является *H. cinaedi*. Природным резервуаром микроорганизмов также являются различные животные [17]. Первоначально *H. cinaedi* был включен в состав рода *Campylobacter*,

основанием для чего явилось наличие у бактерий 1–2 биполярно расположенных жгутиков. Бактерии отличает требовательность к составу газовой смеси при культивировании: они нуждаются не только в повышенном содержании углекислого газа, но и водорода (до 5–10 %). Первый случай инфекции у человека, вызванный *H. cinaedi*, был зарегистрирован в 1984 г., когда бактерии были обнаружены в ректальных мазках мужчины-гомосексуалиста, страдающего энтеритом, что отражено в видовом названии микроорганизма (лат. *cinaedus*, гомосексуалист) [44]. Спектр заболеваний, при которых были зарегистрированы случаи инфицирования *H. cinaedi*, включает энтериты, проктоколиты, целлюлиты, артриты, бактериемии и инфекции ЦНС. Несмотря на то, что бактерии нередко выделяют у пациентов с иммунодефицитами, все же чаще их обнаруживают у здоровых лиц [26,27,45]. Установлена способность микроорганизмов вызывать госпитальные инфекции [34]. Показано, что одним из факторов патогенности *H. cinaedi* является экзотоксин CDT [41]. Показано, что токсин содержит консервативные аминокислотные остатки, проявляющие ДНК-азную активность, и подавляет пролиферацию клеток, особенно быстро растущих, таких как эпителиальные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты [19].

Предположительно эпидемиология заболеваний, вызываемых *H. cinaedi* у человека, также носит зоонозный характер. Случаи госпитальных инфекций связаны с тесными контактами с носителями и инфицированием фекально-оральным путем [31]. Бактерии проявляют чувствительность к комбинации амоксициллин-клавулановая кислота, аминогликозидам и фторхинолонам. В то же время у всех штаммов *H. cinaedi*, выделенных в случаях госпитальных инфекций, выявлены мутации генов *GyrA* и *23S rRNA*, кодирующих устойчивость к ципрофлоксацину и кларитромицину [34].

Также известны отдельные сообщения о выделении при энтеритах и других хеликобактеров. В частности, описаны два случая хронической диареи, вызванной, предположительно, *H. rappini*. В первом случае отслежена эпидемиологическая связь с инфицированной домашней собакой. Во втором случае подобная связь не была установлена. В обоих случаях были выделены необычные микроаэрофильные грамотрицательные бактерии. По форме колоний и биохимическим свойствам они напоминали виды *Campylobacter*, но морфологически были представлены веретеновидными палочками с «гофрированной» поверхностью, но не спиральными бактериями. Оба изолята были чувствительны к эритомицину [35]. Впервые бактерии были описаны R. Rappin в 1881 г. Микроорганизмы представлены термофильными уреазаположительными извитыми палочками. Первоначально бактерии получили название *Flexispira rappini*, но позднее были реклассифицированы в составе рода *Helicobacter*. Установлено, что вид гетерогенен и представлен группой микроорганизмов, включающих около 10 геноваров [13]. Бактерии

были выделены из абортусов овец, а также собак, мышей, в том числе больных гастроэнтеритами [12]. Несмотря на то, что W.Tee с соавт. (1998) сообщили о выделении бактерий из крови 9-летней девочки, больной пневмонией [42], следует отметить, что повышенной восприимчивостью к заражению *H. rappini* обладают пациенты с различными иммунодефицитами. У подобных пациентов отмечены бактериемии и септицемии с образованием вторичных очагов в коже и суставах [22].

Подозрения на зоонозный характер инфицирования также внушает случай гастроэнтерита у 5-ти летнего ребенка, из испражнений которого был выделен *H. canis* (NCTC 12740). Морфологически этот вид близок к *H. cinaedi*, но эти бактерии способны расти при 42 °С и не чувствительны к бактерицидному действию солей желчных кислот [10]. *H. canis* часто выделяют из кишечника собак, кошек, овец и гренландских тюленей, в том числе страдающих диареями и гепатитами [15,16]. Возможно, что кошки и собаки представляют собой природный резервуар и потенциальный источник инфекции для человека. К настоящему времени известны сообщения об обнаружении этих микроорганизмов у человека, преимущественно при бактериемиях, в том числе у лиц с иммунодефицитами [1,2,29,33]. Среди факторов патогенности микроорганизмов более или менее охарактеризован экзотоксин CDT [11].

**Эгх и хронические воспалительные заболевания кишечника**. Случаи обнаружения ЭГХ при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (ХВЗК) достаточно хорошо известны, но их значение в патогенезе этих болезней остается мало изученным [37,38]. Наиболее часто предпринимались попытки связать инфицирование ЭГХ с болезнью Крона и язвенным колитом. При этом в исследованиях с малой выборкой пациентов в биоптатах толстой кишки хеликобактеры не были обнаружены. Первыми подобное исследование предприняли S.J. Bell с соавт. (2003), пытавшихся методом ДНК-гибридизации обнаружить *H. pylori* и *H. heilmanii*-подобные микроорганизмы в биоптатах толстой кишки 9 пациентов с болезнью Крона и 11 с язвенным колитом. Однако эти исследования не дали ожидаемых результатов [4]. Аналогичные результаты были получены M. Grehan и др. (2004), не обнаруживших ДНК хеликобактеров, исследуя в ПЦР со вложенной парой праймеров биоптаты 15 пациентов с болезнью крона и 12 больных с язвенным колитом [21]. Также безуспешно закончилось поиски ДНК хеликобактеров, проведенное исследованием ПЦР в реальном времени 26 биоптатов больных язвенным колитом и 30 пациентов с болезнью Крона [23].

В более масштабном исследовании, проведенном в Германии U.R. Bohr с соавт. (2004), у 12 % подобных больных были идентифицированы *H. fennelliae* и *H. pullorum* при 4 % в контроле [7]. Следует отметить, что первоначально *H. fennelliae* был включен в

состав рода *Campylobacter*, т.к. морфологически бактерии выглядят как извитые палочки с 1-2 биполярно расположенными жгутиками. Для эффективного культивирования требует повышенного содержания в культуральной атмосфере $CO_2$ и водорода (до 5–10 %). В аналогичном исследовании D. Laharie и др. (2009) выявили инфицирование бактериями группы *H. pullorum*/*H. canadensis* 24,7 % пациентов с ранними послеоперационными рецидивами болезни Крона, при этом достаточно высокую инфицированность микроорганизмами также и наблюдали и у здоровых лиц [28]. *H. pullorum* часто колонизирует ЖКТ кур и, как в случае с кампилобактерам, инфицирование человека возможно при употреблении в пищу мяса, прошедшего недостаточную термическую обработку. *H. canadensis* также способен колонизировать кишечник птиц и был выделен от канадских и белощеких казарок. Кроме того, бактерии были обнаружены у различных видов песчанок и тушканчиков в Китае, а также выделены из фекалий свиней в Голландии и Дании. Также установлена способность *H. canadensis* вызывать энтериты и бактериемии у человека [18].

Помимо этих видов, у пациентов с болезнью Крона выделен *H. canis* (с 99.7 % гомологией ДНК типовому штамму *H. canis*) [40]. Помимо этих фактов, до настоящего времени нет веских доказательств непосредственного участия ЭГХ в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника. Более привлекательной представляется гипотеза, высказанная в обзоре I. Mukhopadhya с соавт. [32], посвященному изучению роли представителей типа *Proteobacteria*, включающего род *Helicobacter*. Согласно ей ЭХГ способны индуцировать воспалительный ответ в стенке кишки, что приводит к дисбиотическим нарушениям, и, как следствие, к развитию ХВЗК. Ее подтверждением являются данные о способности *H. pullorum* индуцировать воспалительный ответ in vitro. В частности, показана провоспалительная активность CDT-токсина и липополисахарида клеточной стенки (эндотоксин) через активацию фактора NF-κB [46,50]. Каким образом *H. pullorum* взаимодействует с энтероцитами до конца не понятно. Возможно, этот процесс реализуется через Nod-рецепторы, аналогично *cagA*-положительным штаммам *H. pylori* [47]. При исследовании биоптатов слизистой толстого кишечника пациентов, страдающих язвенным колитом, J.M. Thomson и др. (2011) обнаружили несколько видов ЭГХ. Среди них удалось идентифицировать *H. pullorum*, *H. canis*, *H. canadensis*, *H. cinaedi*, *H. cholecystus*, *H. mustelae* и *H. hepaticus*. Также в нескольких образцах был обнаружен и *H. pylori*. Частота обнаружения этих бактерий составила 61 % в опытной группе, тогда как среди здоровых лиц их обнаруживали у 10 % обследованных [43].

**Меккелев дивертикул.** Принимая во внимание, что около трети подобных образований выстланы эпителиями железистого типа, были предприняты попытки

обнаружить *H. pylori* в ПЦР и иммуногистохимическим методом в биоптатах слизистой, полученных у подобных больных [5]. Авторы полагали, что его присутствие может осложнять течение заболевания, а проведение эрадикационной терапии улучшит состояние пациентов. Однако результаты не внушали особого оптимизма. При обследовании 18 пациентов W.A. Bemelman и др. (1993) обнаружили бактерии только у одного больного [5], A.Tuzun соавт. (2010) ни в одном из 12 случаев не выявили инфицирование *H. pylori* [5]. В аналогичных исследованиях, проведенных P.H. Karagin и др. (2011), обнаружили ДНК *H. pullorum* в 3 % случаев. Однако авторам не удалось подтвердить его присутствие иммуногистохимией [50].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что «внежелудочные» хеликобактеры широко распространены среди различных млекопитающих и птиц. И эти природные хозяева часто могут служить резервуаром для возможного инфицирования ЖКТ человека. Иногда это инфицирование приводит к развитию заболеваний. В настоящее время можно полагать, что к ним предрасполагают различные иммунодефицитные состояния. В то же время механизмы развития поражений у лиц без нарушений иммунного статуса изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

## Список литературы


1. Abidi M.Z., et al. Helicobacter canis bacteremia in a patient with fever of unknown origin // J Clin Microbiol. – 2013. – Vol.51. – N 3. – P.1046-1048.
2. Alon D., et al. Persistent Helicobacter canis bacteremia in a patient with gastric lymphoma // Infection. – 2010. – Vol.38. – N 1. – P.62–64.
3. Atabay H.I., Corry J.E., On S.L. Identification of unusual Campylobacter-like isolates from poultry products as Helicobacter pullorum // J Appl Microbiol. – 1998. – Vol. 84. – N 6. – P. 1017-1024.
4. Bell S.J., et al. Evaluation of Helicobacter species in inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther. – 2001. – Vol.18. – N 3. – P.481-486.
5. Bemelman W.A., et al. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of complications of Meckel's diverticula // Eur J Surg. – 1993. – Vol.159. – N 3. –P.171-175.
6. Bohr U.R., et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection – other Helicobacters // Helicobacter. – 2007. – Vol.12. – Suppl 1. – P. 45-53.
7. Bohr U.R., et al. Identification of enterohepatic *Helicobacter* species in patients suffering from inflammatory bowel disease // J Clin Microbiol. – 2004. – Vol.42. – N 6. – P.2766–2768.

8. Boutin S.R., et al. Helicobacter pullorum outbreak in C57BL/6NTac and C3H/HeNTac barrier maintained mice // J Clin Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – 5. – P.1908–1910.

9. Burnens A.P., et al. Gastroenteritis associated with Helicobacter pullorum // Lancet. – 1994. – Vol.344. – N 8936. – P.1569-1570.

10. Burnens A.P., et al. Novel campylobacter-like organism resembling Helicobacter fennelliae isolated from a boy with gastroenteritis and from dogs // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – N 7. – P.1916–1917.

11. Chien C.C., et al. Identification of cdtB homologues and cytolethal distending toxin activity in enterohepatic Helicobacter spp. // J Med Microbiol. – 2000. – Vol.49. – N 6. – P.525–534.

12. Crawshaw T.R., Fuller H.E. Flexispira rappini suspected in ovine abortion. // Vet. Rec. – 1994. – Vol. 134. – N 19. – P.507.

13. Dewhirst F.E., et al. 'Flexispira rappini' strains represent at least 10 Helicobacter taxa // Int J Syst Evol Microbiol. – 2000. – Vol.50. – Pt 5. – P.1781-1787.

14. Fennell C.L., et al. Characterization of Campylobacter-like organisms isolated from homosexual men // J Infect Dis. – 1984. – Vol.149. – N 1. – P.58–66.

15. Foley J.E., et al. Isolation of Helicobacter canis from a colony of Bengal cats with endemic diarrhea // J Clin Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – N 10. – P.3271–3275.

16. Fox J.G., et al. Helicobacter canis isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis // J Clin Microbiol. – 1996. – Vol. 34. – N 10. – P.2479–2482.

17. Fox J.G., et al. Isolation of Helicobacter cinaedi from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. – N 4. – P.1580–1585.

18. Fox J.G., et al. Helicobacter canadensis sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an example of an emerging pathogen // J Clin Microbiol. – 2000. – Vol.38. – N 7. – P.2546–2549.

19. Gelfanova V., Hansen E.J., Spinola S.M. Cytolethal distending toxin of Haemophilus ducreyi induces apoptotic death of Jurkat T cells // Infect Immun. – 1999. – Vol. 67. – N 12. – P.6394–402.

20. Goldman C.G., et al. Novel gastric helicobacters and oral campylobacters are present in captive and wild cetaceans // Vet Microbiol. – 2011. – Vol.26. – N 152(1-2). – P.138-145.

21. Grehan M., et al. Absence of mucosa-associated colonic helicobacters in an Australian urban population // J Clin Microbiol. – 2004. – Vol.42. – N 2. – P.874–876.

22. Han S., et al. Identification of a unique *Helicobacter* species by 16S rRNA gene analysis in an abdominal abscess from a patient with X-linked hypogammaglobulinemia // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol.38. – N 7. – P.2740–2742.

23. Huijsdens X.W., et al. Detection of Helicobacter species DNA by quantitative PCR in the gastrointestinal tract of healthy individuals and of patients with inflammatory bowel disease // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2004. – Vol.41. – N 1. – P.79–84.
24. Jaworski W. Podrecznik chorob zoladka (Handbook of Gastric Diseases) // Wydawnictwa Dziel Lekarskich Polskich. – 1899. – pp. 30-47.
25. Karagin P.H., et al. Helicobacter species and gut bacterial in Meckel's diverticulum and the appendix // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol.17. – N 36. – P.4104-4108.
26. Kiehlbauch J.A. Helicobacter cinaedi-associated bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol.121. – N 2. – P.90–93.
27. Kitamura T., et al. Helicobacter cinaedi cellulitis and bacteremia in immunocompetent hosts after orthopedic surgery // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – N 1. – P.31–38.
28. Laharie D., et al. Association between enterohepatic Helicobacter species and Crohn's disease: A prospective cross-sectional study // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30. – N 3. – P.283-293.
29. Leemann C., et al. First case of bacteremia and multifocal cellulitis due to Helicobacter canis in an immunocompetent patient // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol.44. – N 12. – P.4598–4600.
30. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. – 1984. – Vol. 1. – 8390. – P. 1311-1315.
31. Minauchi K., et al. The nosocomial transmission of Helicobacter cinaedi infections in immunocompromised patients // Intern. Med. – 2010. – 49. – P.1733–1739.
32. Mukhopadhya I., et al. IBD – what role do proteobacteria play? // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol.9. – N 1. – P.219-230.
33. Prag J., Blom J., Krogfelt K.A. Helicobacter canis bacteraemia in a 7-month-old child. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 50. – N 2. – P.264–267.
34. Rimbara E., et al. Helicobacter cinaedi and Helicobacter fenneliae transmission in a hospital from 2008 to 2012 // J Clin Microbiol. – 2013. – Vol.51. – N 7. – P.2439-2442.
35. Romero S., et al. Case report of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis // J Clin Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – N 1. – P.142-143.
36. Schauer D.B. Enterohepatic Helicobacter Species. In: Mobley H.L.T., Mendz G.L., Hazell S.L. (eds.) // Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 43.
37. Sirianni A., et al. The pathogenic potential of Helicobacter pullorum: possible role for the type VI secretion system // Helicobacter. – 2013. – Vol.18. – N 2. –P.102-111.

38. Smet A., et al. The other Helicobacters // Helicobacter. – 2011. – Vol.16. – Suppl l. – P.70-75.

39. Steinbrueckner B., et al. Isolation of Helicobacter pullorum from patients with enteritis // Scand J Infect Dis. – 1997. – Vol.29. – N 3. – P.315-318.

40. Tankovic J., et al. First detection of Helicobacter canis in chronic duodenal ulcerations from a patient with Crohn's disease // Inflamm Bowel Dis. – 2011. – Vol.17. – N 8. – P.1830-1831.

41. Taylor N.S., et al. Cytolethal distending toxin: a potential virulence factor for Helicobacter cinaedi. // J Infect Dis. – 2003. – Vol. 188. – N 12. – P.1892-1897.

42. Tee W., et al. “Flexispira rappini″ bacteremia in a child with pneumonia // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol.36. – N 6. – P.1679–1682.

43. Thomson J.M., et al. Enterohepatic Helicobacter in ulcerative colitis: Potential pathogenic entities? // P.LoS One. – 2011. – Vol. 6. – N 2. – 17184.

44. Totten P.A., et al. Campylobacter cinaedi (sp. nov.) and Campylobacter fennelliae (sp. nov.): two new Campylobacter species associated with enteric disease in homosexual men // J. Infect. Dis. – 1985. – Vol.151. – N 1. – P.131–139.

45. Vandamme P., et al. Identification of Campylobacter cinaedi isolated from blood and feces of children and adult females // J Clin Microbiol. – 1990. – Vol.28. – N 5. – P.1016-1020.

46. Varon C., et al. Study of Helicobacter pullorum proinflammatory properties on human epithelial cells in vitro // Gut. – 2009. – Vol. 58. – N 5. – P. 629–635.

47. Varon C., et al. Helicobacter pullorum Cytolethal Distending Toxin Targets Vinculin and Cortactin and Triggers Formation of Lamellipodia in Intestinal Epithelial Cells // J Infect Dis. – 2014. – Vol.209. – N 4. – P.588-599.

48. Viala J., et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the Helicobacter pylori cag pathogenicity island // Nat Immunol. – 2004. – Vol.5. – N 11. – P.1166 –1174.

49. Walker-Smith J.A. Diarrhoeal disease: current concepts and future challenges. Malnutrition and infection // Trans R Soc Trop Med Hyg. – 1993. – Vol. 87. – Suppl. 3. – P.13-15.

50. Young V.B., et al. Cytolethal distending toxin in avian and in human isolates of Helicobacter pullorum // J Infect Dis. – 2000. – Vol.182. – N 2. – P.620-623.