

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, Т.В. Борисова, М.В. Пак,
М.П. Алексеева, Н.Н. Иннокентьева, К.С. Лоскутова,
В.Г. Пшенникова, А.М. Рафаилов, С.Н. Леханова,
С.А. Федорова, М.Н. Сидоров

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ВАРИАНТОВ ГЕНА *babA* *HELICOBACTER PYLORI* С ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.02

УДК 616.34 (571.56)

Приведены результаты анализа ассоциаций вариантов гена *babA Helicobacter pylori* с течением гастродуоденальных заболеваний (эрозивный и хронический гастрит) у пациентов в Якутии. Показано, что вариант гена *babA2* преобладал у пациентов с эрозивными гастритами по сравнению с пациентами с хроническим гастритом, в то время как вариант гена *babA1* чаще встречался у пациентов с хроническим гастритом, чем у пациентов с эрозивным гастритом. Кроме того, было показано, что у пациентов-мужчин чаще встречался вариант гена *babA2*, чем у женщин, что свидетельствует о том, что инфицирование мужчин штаммом *H. pylori* с вариантом гена *babA2* является дополнительным фактором риска более тяжелого течения гастродуоденальных заболеваний.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные заболевания, ген *babA*.

In this paper we presented the results of the analysis of associations of the *Helicobacter pylori* *babA* gene variants with gastroduodenal diseases (erosive and chronic gastritis) of patients in Yakutia. It was shown that *babA2* prevailed in patients with erosive gastritis than in patients with chronic gastritis, while *babA1* was more common in patients with chronic gastritis, than in patients with erosive gastritis. In addition, it was shown that *babA2* was more common in men than in women and it is indicating that the infection of men with the *H. pylori* strain with a *babA2* gene variant may be an additional risk factor for more severe gastroduodenal diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, *babA* gene.

Введение. В 1994 г. Национальный институт здравоохранения США опубликовал экспертное мнение, в котором утверждалось, что большинство рецидивирующих язв желудка и гастритов с повышенной кислотностью вызываются инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). С тех пор постепенно накапливались данные о том, что язвы двенадцатиперстной кишки и дуодениты также ассоциированы с инфицированием *H. pylori* [17, 18].

В 2005 г. первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине. В последнее время было выполнено множество исследований, посвященных бактерии *H. pylori*. В большинстве исследований было установлено, что *H. pylori* является доказанной причиной гастродуоденальных заболеваний (хронический гастрит, эрозии, язвы и рак желудка человека). По последним уточненным данным, на долю язвенной болезни, связанной с инфекцией *H. pylori*, приходится 38 % язв желудка и 56 % язв двенадцатиперстной кишки во всем мире [1].

Эти факты способствовали появлению большого количества работ, посвященных изучению особенностей, распространенности и клинического значения различных по генетической структуре и вирулентности штаммов *H. pylori*, в том числе их молекулярно-генетические характеристики. Показано, что генетические факторы вирулентности и патогенности *H. pylori* могут оказывать большое влияние на развитие клинического течения заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также на морфологические изменения слизистой оболочки желудка. В последнее время

спектр генетических факторов патогенности *H. pylori* расширяется и их роль в развитии патологических изменений в организме человека становится всё более очевидна [2].

Изучение генома *H. pylori* ведётся в основном с целью улучшить понимание патогенеза гастритов и язвенной болезни желудка, причин способности этого микроорганизма вызывать заболевание. В настоящее время известно, что геном штамма «26695» *H. pylori* представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1 667 867 пар оснований и содержит 1 630 генов, из которых 1 576 кодируют белки [15]. На данный момент в базе данных генома *H. pylori* 62 гена отнесены к категории «патогенных генов» (т.е. их наличие у бактерии коррелирует с её патогенностью).

В 2002 г. были опубликованы результаты изучения двух последовательностей геномов *H. pylori*, в которых открыто большое семейство 32 связанных белков наружной мембраны (*Helicobacter* outer membrane protein – НОР). Они включают в себя наиболее известные белки-адгезины *H. pylori* [15], которые позволяют прочно прикрепляться к эпителиальным клеткам благодаря многочисленным бактериальным компонентам. Самыми характерными являются несколько адге-

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – н.с., Donzcrew@mail.ru, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., в.н.с. – руковод.лаб., barashkov2004@mail.ru, ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru; СВФУ им. М.К. Аммосова: БОРИСОВА Туяра Валерьевна – студент ИЕН, borisovavt96@gmail.com, ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна – аспирант МИ, natalia_inn@mail.ru, РАФАИЛОВ Адюм Михайлович – к.б.н., доцент ИЕН, archinay@mail.ru, ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ, lehanovas@mail.ru, ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб. ИЕН; ПАК Мария Владимировна – врач эндоскопист РБ №1 – Национальный центр медицины; АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач эндоскопист РБ №1 – НЦМ; ЛОСКУТОВА Кюнняй Саввична – к.м.н., зав. отд. РБ №1 – НЦМ, СИДОРОВ Михаил Николаевич – к.в.н., доцент ЯГСХА.

зинов, имеющих свойство таргетного действия на эпителиальные клетки желудка человека, среди которых наиболее изучен ген *babA*, существующий в виде нескольких вариантов – *babA1* и *babA2* [19]. Вариант гена *babA2* создает старт-кодон в последовательности сигнального пептида и функционирует в качестве адгезина, идентичного варианту *babA1* (идентичность составляет 91%) за исключением инсерции в 10 пар оснований с повторным мотивом, который заканчивается созданием поступательного иницирующего кодона и имеет способность к связыванию с Льюис-подобными антигенами (Leb) в крови у человека.

Белок BabA является высокоаффинным и связывается с моно- или дифукозилированными антигенами группы крови, каждый из которых может быть модифицирован в группу крови А, В или 0 и экспрессироваться на эпителиальных клетках желудка [4, 9, 10, 14]. Существует гипотеза о том, что бактериальный фактор адгезии BabA может способствовать патогенезу язвенной болезни желудка и/или рака желудка путем опосредования закрепления к эпителию желудка [3].

Клиническое течение гастродуоденальных заболеваний в зависимости от вариантов *babA H. pylori*, циркулирующих в Якутии, ранее не было изучено. **Целью** настоящей работы является анализ ассоциаций вариантов гена *babA Helicobacter pylori* с течением гастродуоденальных заболеваний у пациентов в Якутии.

Материалы и методы исследования. Были использованы образцы гастробиоптатов, полученные у 322 пациентов (2014-2018 гг.), направленных на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» (РБ №1-НЦМ). Для подтверждения наличия инфекции *Helicobacter pylori* гастробиоптаты были отправлены на гистологическое исследование в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ. В результате в исследование были включены 188 пациентов (из 322 обследованных), у которых было выявлено наличие *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка. Средний возраст составил 25,2 года (от 3 до 70 лет). Пациенты были подразделены на две группы: хронический гастрит и хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов

с помощью фенольно-хлороформной экстракции [7]. Для выполнения генотипирования фрагментов ДНК *babA H. pylori* были использованы последовательности олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее Rad R. et al., которые фланкируют область, содержащую ген *babA* (817 п.н.) – 5'-AATCCAAAAAGGAGAAAAACATGAAA-3' (*babA2-F*), 5'-TGTTAGTGATTTCGGTGTAGGACA-3' (*babA2-R*) [16]. Полимеразная цепная реакция проведена на амплификаторе фирмы «Bio-Rad». Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 2%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи системы гелевидеодокументации фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей или законных представителей несовершеннолетних пациентов без нарушений этических норм. Данная научно-исследовательская работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Выписка из протокола №41 от 12 ноября 2015 г. (решение №5).

Результаты и обсуждение. Анализ частот встречаемости вариантов гена *babA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Эндоскопическое и гистологическое исследования, проведенные на первом этапе работы, показали, что только у 188 (58,3%) из 322 пациентов было подтверждено наличие *H. pylori*. Диагноз хронический гастрит был установлен в 96 случаях (51,1%), а диагноз хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями – в 92 случаях (48,9%). Далее мы провели анализ частот встречаемости вариантов гена *babA H. pylori* среди 188 образцов с гистологически подтвержденным инфицированием *H. pylori*. Вариант гена *babA2* был идентифицирован в 65 образцах (34,5%), а *babA1* – в 123 (65,4%) (таблица).

Сравнение встречаемости вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от течения гастродуоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит). Было установлено, что вариант гена *babA2* достоверно чаще встречался в выборке пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозив-

но-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки (43,4%), чем у пациентов с диагнозом хронический гастрит, у которых чаще встречался вариант гена *babA1* (73,9%) ($p < 0,05$) (таблица).

Сравнение встречаемости вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от активности воспаления и степени обсемененности. Статистически значимых отличий не было обнаружено при сравнении групп пациентов с разной степенью активности воспаления и наличием вариантов гена *babA H. pylori* (рис. 1). Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *babA1* со второй степенью обсемененности (рис. 2).

Сравнение вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* в группах пациентов в зависимости от пола, возраста, места рождения и проживания. Достоверных отличий в зависимости от возраста, места рождения и проживания у пациентов с вариантами гена *babA H. pylori* не было получено ($p > 0,05$), однако были найдены статистически значимые отличия при сравнении групп мужчин и женщин ($p < 0,001$) (таблица). Так, частота встречаемости варианта гена *babA2* была почти в 2 раза выше в группе пациентов мужского пола (69,6%), чем у пациентов женского пола (38,3%) ($p < 0,001$). Напротив, у пациентов женского пола достоверно чаще встречался вариант гена *babA1* (61,6%), чем у пациентов мужского пола (30,3%) ($p < 0,001$) (таблица).

В настоящей работе впервые в Якутии была исследована частота встречаемости варианта гена *babA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Так, частота варианта гена *babA2* у пациентов с эрозивным гастритом составила 43,4% (таблица). Ранее в работе Chen M. Y. был выполнен метаанализ частот вариантов гена *babA* в разных странах мира. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, проведенных в Турции, Китае-1, Португалии-1, Бразилии-1 и Италии (46,6; 39,5; 47,3; 40,0 и 48,7% соответственно), но отличаются от результатов, полученных для большинства других стран (Индия – 52,7%, Иран – 18,1-74,1, Япония – 84,8-100, Южная Корея – 96,5-100, Таиланд – 91,1, Китай-2 – 64,9%, Тайвань – 100, Португалия – 2-50,0, Франция – 81,4, Швеция – 83,3, Германия-1 – 77,7, США – 84,8, Бразилия-2 – 20,0%, Финляндия – 70,9, Колумбия – 82,8-85,0% и Германия-2 – 100% (рис. 3) [3].

Сравнение вариантов гена *babA*

Сравнение частоты вариантов гена *babA* в зависимости от клинического течения гастродуоденальных заболеваний, половозрастных и демографических факторов

Факторы	n (188)	<i>babA1</i> (%)	<i>babA2</i> (%)	χ^2	p
Наличие язв и эрозий					
ХГ с эрозиями и язвами желудка и ДПК	92	52 (56,5)	40 (43,4)	6,314	<0,05
ХГ	96	71 (73,9)	25 (26,0)		
Возраст					
Дети и подростки (3-17 лет)	112	77 (68,7)	35 (31,2)	1,354	>0,05
Взрослые (18-70 лет)	76	46 (60,5)	30 (39,4)		
Пол пациентов					
Мужской	89	27 (30,3)	62 (69,6)	18,417	<0,001
Женский	99	61 (61,6)	38 (38,3)		
Место проживания					
Городское население	32	23 (71,8)	9 (28,1)	0,709	>0,05
Сельское население	156	100 (64,1)	56 (35,8)		

Примечание. ХГ – хронический гастрит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

H. pylori в зависимости от течения гастродуоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит) показало, что у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные поражения желудка,

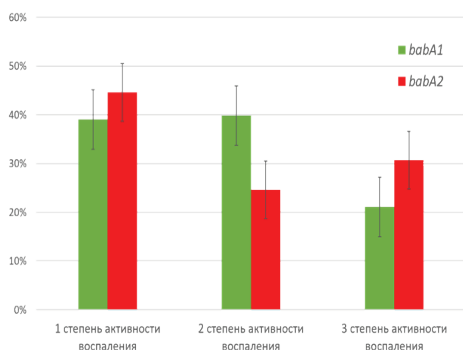


Рис. 1. Сравнительный анализ вариантов гена *babA* по активности воспаления у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

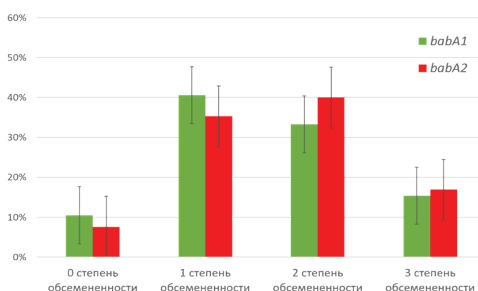


Рис. 2. Сравнительный анализ вариантов гена *babA* по степени обсемененности у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

ка, достоверно чаще встречался вариант гена *babA2 H. pylori* (43,4%), чем у пациентов с хроническим гастритом (26,0%) ($p < 0,05$) (таблица). Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном патогенном потенциале варианта гена *babA2 H. pylori*. Результаты проведенного нами исследования находятся в соответствии с ранее полученными данными о том, что наличие варианта гена *babA2* в геноме *H. pylori* связано с более высокой частотой развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненного течения инфекции *H. pylori*, а также с аденокарциномой желудка [2].

При сравнении вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* с активностью воспаления статистически значимых отличий не было обнаружено. Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *babA1* со второй степенью обсемененности (рис. 2). Незначительное отличие, вероятнее всего, объясняется стохастическими причинами, а также является следствием малочисленности сравниваемых подгрупп.

При сравнении вариантов гена *babA1* и *babA2 H. pylori* у пациентов в зависимости от возраста, места рождения и проживания не было получено статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Однако при ана-

лизе в зависимости от пола была выявлена более высокая частота встречаемости варианта гена *babA2 H. pylori* у мужчин – 69,6%, почти в 2 раза чаще, чем у женщин – 38,3% ($p < 0,001$). В случае с вариантом гена *babA1* была выявлена обратная картина – у пациентов женского пола в 2 раза чаще был выявлен вариант гена *babA1 H. pylori* (61,6%), чем у мужского пола (30,3%) (таблица). Полученный нами результат согласуется с исследованием Mattar et al., в котором у мужчин также чаще встречался вариант гена *babA2*, чем у женщин [12]. В недавних работах были проведены исследования на мышах и макаках для изучения определяющих факторов организма-хозяина, которые влияют на экспрессию белков BabA *H. pylori* [5-8, 11, 13]. Определяющим фактором был пол организма-хозяина, который был ассоциирован с большей бактериальной нагрузкой и потерей экспрессии BabA и в большей степени сохранялся у мышей-самцов. Эти результаты указывают на возможность того, что потеря экспрессии белка BabA не обусловлена адаптивным иммунитетом или передачей сигналов toll-like рецепторами. Данное свидетельство может указывать на то, что BabA может иметь и другие нераспознанные функции помимо того, что он служит адгезином, который связывается с антигенами Leb, в котором не требуется влияние гендерных различий в гликозилировании для потери экспрессии BabA [11].

Выводы

1) Установлена ассоциация варианта гена *babA2 H. pylori* с более тяжелыми проявлениями гастродуоденальных заболеваний (эрозивный гастрит) у пациентов в Якутии. Наши результаты находятся в соответствии с ранее известными данными о том, что присутствие варианта гена *babA2 H. pylori* может способствовать увеличению риска развития эрозий и язв желудка.

2) Установлено, что у лиц мужского пола чаще обнаруживается вариант гена *babA2 H. pylori*, чем у пациентов женского пола. Это свидетельствует о том, что инфицирование мужчин штаммом *H. pylori* с вариантом гена *babA2* является дополнительным фактором риска более тяжелого течения гастродуоденальных заболеваний.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)», проекта ФНИ №2019_1472, госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ и проекта

СВФУ им. М.К. Аммосова (0794-2017-0019, FSRG-2017-0019), а также при поддержке гранта РФФИ №18-05-60035_Арктика.

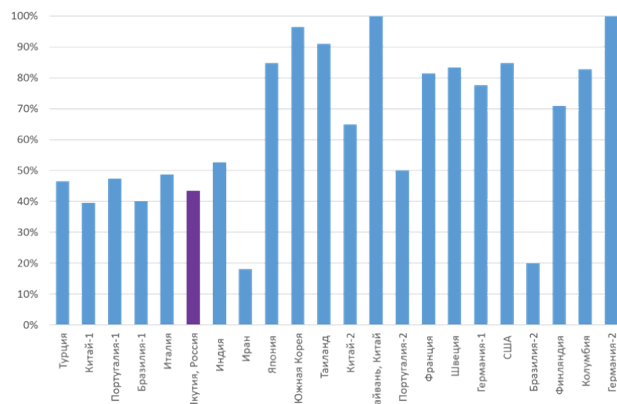


Рис. 3. Результаты распределения частот вариантов гена *babA2 H. pylori* в мире: Китай-1 – исследование, выполненное в 2006; Китай-2 – исследование, выполненное в 2004; Португалия-1 – исследование, выполненное в 2010; Португалия-2 – исследование, выполненное в 2009; Бразилия-1 – исследование, выполненное в 2006; Бразилия-2 – исследование, выполненное в 2005; Германия-1 – исследование, выполненное в 2009 г.; Германия-2 – исследование, выполненное в 1999 г.

Литература

1. Париет в лечении язвенной болезни, симптоматических гастродуоденальных язв и функциональной диспепсии / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 152. ISBN 978-5-98322-905-1.
2. Pariet in treatment of peptic ulcer, symptomatic gastroduodenal ulcers and functional dyspepsia / E.K. Baranskaya, V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin // Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. - Under. ed. Acad. RAMS V. T. Ivashkin. 2nd ed. - 2013. - M.: MEDpress-inform. - p. 152. ISBN 978-5-98322-905-1.
3. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике / Н.В. Барышникова, А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (1). – 2009. – С. 12-19.
4. The role of the genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases in digestive system: from theory to practice / N.V. Baryshnikova, A.N. Suvorov, E.I. Tkachenko // Experimental and clinical gastroenterology. – №10. – 2009. – P. 12-19.
5. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer / M.Y. Chen, C.Y. He, X. Meng [et al.] // World journal of gastroenterology. – 19(26). – 2013. – P. 4242-4251. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242.
6. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens / T. Borén, P. Falk, K.A. Roth // Science (262). – 1993. – P. 1892-1895. doi:10.1126/science.8018146.Abstract/
7. Changes in plasma and IgG N-glycome during childhood and adolescence / M. Pucic, A. Muzinic, M. Novokmet [et al.] // Glycobiology (22). – 2012. – 975-982; doi: 10.1093/glycob/cws062
8. Dynamic Expression of the BabA Adhesin and Its BabB Paralog during *Helicobacter pylori* Infection in Rhesus Macaques / L.M. Hansen, P. Gideonsson, D.R. Canfield [et al.] // Infection and Immunity. – May 2017. – 85 (6). – e00094-17; doi: 10.1128/IAI.00094-17.
9. Effective Methods of Nucleic Acids extraction for Analysis in Molecular Biology (review) / O.S. Antonova, N.A. Korneva, Yu. V. Belov [et al.] // Scientific Instrument Making. – T. – 20. – № 1. – 2010. – P. 3-9.
10. Effects of aging, body mass index, plasma lipid profiles, and smoking on human plasma N-glycans / A. Knezevic, O. Gornik, O. Polasek [et al.] // Glycobiology (20). – 2010. – P. 959-969; doi: 10.1093/glycob/cwq051.
11. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin / M. Aspholm-Hurtig, G. Dailide, M.Lahmann [et al.] // Science (305). – 2004. – P. 519-522. doi:10.1126/science.1098801.Abstract
12. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging / D. Ilver, A. Arnqvist, J. Ogren // Science (279). – 1998. – P. 373-377. doi:10.1126/science.279.5349.373.Abstract/
13. Host Determinants of Expression of the *Helicobacter pylori* BabA Adhesin / M.E. Kable, L.M. Hansen, C.M. Styer // Sci Rep. – 2017 Apr (18). – 7. – 46499; doi: 10.1038/srep46499.
14. No correlation of babA2 with vacA and cagA genotypes of *Helicobacter pylori* and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil / R. Mattar, A.F. dos Santos, J.N. Eisig [et al.] // Helicobacter. – 2005 Dec. – 10(6). – P. 601-8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00360.x.
15. Oral estrogen treatment induces a decrease in expression of sialyl Lewis x on alpha 1-acid glycoprotein in females and male-to-female transsexuals / Els C.M. Brinkman-Van der Linden, Ellen C. Havenaar, Esther C.R. Van Ommen [et al.] // Glycobiology (6). – 1996. – P. 407-412; doi: 10.1093/glycob/6.4.407.
16. Structural insights into polymorphic ABO glycan binding by *Helicobacter pylori* / K. Moonens, P. Gideonsson, S. Subedi [et al.] // Cell Host Microbe. – (19). – 2016. – P. 55-66. doi:10.1016/j.chom.2015.12.004.
17. Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N Engl J Med (347). – 2002. – P. 1175-1186.
18. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response / R. Rad, M. Gerhard, R. Lang [et al.] // J Immunol. – (168). – 2002. – P. 3033-3041. doi: 10.4049/jimmunol.168.6.3033.
19. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively / C.S. Goodwin, J.A. Armstrong, T. Chilvers [et al.] // Int J Syst Bacteriol (39). – 1989. – P. 397-405.
20. Tytgat G.N. Treatment of peptic ulcer / G.N. Tytgat // Digestion. – 1998 Aug. – 59(5). – P. 446-52.
21. Yamaoka Y. Roles of the plasticity regions of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal pathogenesis / Y. Yamaoka // J Med Microbiol (57). – 2008 P. – 545-553. doi: 10.1099/jmm.0.2008/0005700.