

abstract of D. Sci. Dissertation (14.00.50) Ekaterina Nikolaevna Ilkaeva; Research Institute of Occupational Health. – Moscow, 2009. – P. 44. (in Russ.).

5. Кругликова Н.В. Гигиенические аспекты профессиональной нейросенсорной тугоухости у лиц летного состава гражданской авиации / Н.В. Кругликова, В.Л. Ромейко, Г.П. Ивлева, О.И. Харитонов // Медицина труда. - 2015. - №4. - С. 163.

Kruglikova N.V. Hygienic aspects of occupational sensorineural hearing loss in the civil aviation aircrew members / N.V. Kruglikova, V.L. Romeyko, G.P. Ivleva, O.I. Kharitonova // Medicina truda. - 2015. - Vol. 4. - P. 163 (in Russ.).

6. Национальное руководство по профпатологии / под ред. Н.Ф. Измерова - М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. - 784 с.

National guidelines for occupational pathology

/ editor N.F. Izmerov - M.: GOETAR Media, 2011. - P. 784. (in Russ.).

7. Панкова В.Б. Проблемы тугоухости у лиц летных профессий гражданской авиации России / В.Б. Панкова, А.Ю. Бушманов // Вестник оториноларингологии. - 2014. - №6. - С. 27.

Pankova V.B. The problems of hearing impairment in the flying staff of commercial aviation in Russia / V.B. Pankova, A.Y. Bushmanov // Vestnik otorinolaringologii. - 2014. - Vol. 6. - P. 27 (in Russ.).

8. Тугоухость у пилотов гражданской авиации (диагностика, врачебно-летная экспертиза и профилактика профессионального заболевания органа слуха шумовой этиологии): метод, рекомендации для врачей гражданской авиации / отв. ред. Н.А. Разсолов - М., 2004. - 95 с.

Hearing loss in civil aviation pilots (diagnostics, medical-flight examination and prevention

of occupational diseases of the hearing organ of noise etiology): method, recommendations / exec. editor N.A. Razsolov - M.; 2004. - P. 95. (in Russ.).

9. Харитонов О.И. Профессиональная нейросенсорная тугоухость у членов экипажей воздушных судов гражданской авиации / О.И. Харитонов, Е.Л. Потеряева, Н.В. Кругликова // Медицина труда и промышленная экология. - 2015. - №6. - С. 12.

Kharitonova O.I. Occupational neurosensory deafness in civil aviation pilots / O.I. Kharitonova, E.L. Poteriaeva, N.V. Kruglikova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. - 2015. - Vol. 6 - P. 12. (in Russ.).

10. Arlinger S. Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss / S. Arlinger, M. Johansson // Noise Health. - 2004. - Vol. 24:6. - P. 35-41.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

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

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНА *vacA* *HELICOBACTER PYLORI* В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.72.18

УДК 616.34 (571.56)

В статье приводятся результаты изучения клинических исходов у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от вариантов гена *vacA* *Helicobacter pylori* в Якутии. Не выявлено ассоциаций в зависимости от пола пациентов, их места рождения или проживания. Однако статистически значимые отличия в распределении аллелей гена *vacA* были найдены в зависимости от пациентов с хроническим гастритом сопровождаемые эрозиями и язвами. Полученные результаты согласуются с результатами работ других исследователей.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные заболевания, ген *vacA*, Якутия.

A *vacA* gene is important virulence factor that encodes vacuolating toxin and presents in all strains of *Helicobacter pylori*. There is significant difference between strains in vacuolating activity determined by different sequences in the middle (m) and signal (s) regions. *Helicobacter pylori* *vacAm* has *m1* and *m2* alleles, *vacAs* has *s1* and *s2* alleles. The higher grade of cytotoxic activity shows *Helicobacter pylori* with *vacAs1m1* strains than *s1m2*, while *s2m2* has not produced vacuolating cytotoxin. The effect of *vacA* gene alleles on gastroduodenal diseases in patients of Yakutia earlier has not been studied. The aim of this work is an associative analysis of the clinical outcomes of the *vacA* *Helicobacter pylori* variant gene and its association with the course of gastroduodenal diseases among Yakuts. According to the results of the histological report, 154 patients (out of 322 examined) were included in the study, who had *H. pylori* in the antrum of the stomach. Patients were divided into two groups: chronic gastritis (*n*=65) and chronic gastritis with erosive and ulcerative lesions (*n*=89). The average age was 26,6 years. The diagnosis of chronic gastritis was established in 65 cases (42,2%), and chronic gastritis with erosive and ulcerative lesions was diagnosed in 89 cases (57,7%). A *vacAs1m1* was found in 30 out of 39 patients with erosive and ulcerative lesions (76,9%) (*p*<0,05) and 9 out of 39 patients – in the sample with chronic gastritis (23,1%) (*p*<0,05). Other patients (*n*=115) did not have statistically significant differences in comparable groups. High percentage of *vacAs1m1* alleles in patients with erosive gastritis in Yakutia suggests the hypothesis that this strain is the most cytotoxic and more common for severe forms of gastritis in peptic ulcer disease.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal diseases, *vacA* gene, Yakutia.

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – н.с., Donzcrew@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4710-1592>, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>, ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., <https://orcid.org/0000-0001-6866-9462>. СВФУ им. М.К. Аммосова: БОРИСОВА Туяра Валерьевна – аспирант ИЕН; ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ; ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. ИЕН. РБН#1-НЦМ: ПАК Мария Владимировна – врач-эндоскопист, АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач-эндоскопист, ЛОСКУТОВА Кюнняя Саввична – к.м.н., зав. отд.

Введение. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – спиралевидная грамтрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, рака желудка и, возможно, некоторые

случаи лимфом желудка этиологически связаны с инфекцией *H. pylori*. Однако у большинства инфицированных носителей *H. pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболеваний [2].

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 [19]. Были опубликованы результаты двух последовательностей геномов *H. pylori*, в которых открыто большое семейство 32 связанных белков наружной мембраны (НОР), включающее в себя наиболее известные адгезины *H. pylori* [19].

Установлено, что *H. pylori* обладает несколькими наиболее характерными адгезинами, оказывающими целенаправленное действие на эпителиальные клетки желудка человека. *H. pylori* продуцирует специфические белки, которые предположительно можно отнести к факторам вирулентности и патогенности. Вакуолизирующий цитотоксин (VacA) является важным фактором вирулентности и присутствует во всех штаммах *H. pylori* [7]. Существует значительная разница в вакуолизирующей деятельности среди штаммов *H. pylori* [1, 3] в связи с неоднородностью последовательности в m- и s-областях гена *vacA*. Регион m имеет аллельные типы *m1* и *m2*, а регион s, расположенный на 5'-конце гена, - аллели *s1* или *s2*. Штаммы, несущие мозаичную комбинацию гена *vacAs1m1*, демонстрируют более высокие уровни цитотоксической активности, чем штаммы *s1m2*, в то время как штаммы *s2m2* не секретируют вакуолизирующий цитотоксин [15, 20]. Инфицирование вакуолизирующими цитотоксин-положительными штаммами ассоциировано с определенными гастродуоденальными заболеваниями [19, 21].

Большинство штаммов *H. pylori* вырабатывают 95кДа вакуолизирующий цитотоксин VacA. Токсин вводится в эпителиально-клеточные мембраны и образует гексамерные анион-селективные, потенциалзависимые каналы, через которые могут быть высвобождены бикарбонат и органические анионы, возможно, обеспечивая бактерии питательными веществами. Токсин VacA является причиной высвобождения цитохрома C из митохондрий, тем самым индуцируя апоптоз клеток [19].

Кроме вакуолизации клеток желудочного эпителия VacA ингибирует секрецию кислоты в желудке, увеличивает секрецию пепсиногена, ингибирует клеточную пролиферацию, повреждает митохондрии, дезорганизует цитоскелет клеток желудочного эпителия, обеспечивает поступление нутриентов к бактерии. *H. pylori* может «питаться» экссудатом ткани хозяина, при этом определенное значение имеет воспалительный процесс в слизистой обо-

лочке желудка, вызываемый бактерией. Повреждению слизистой оболочки желудка способствует образование провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF- α) [18, 22].

Продукция экзотоксинов *vacA H. pylori* вызывает вакуолизацию, повреждение и гибель клеток слизистой желудка. Клинические исходы гастродуоденальных заболеваний в зависимости от вариантов гена *vacA H. pylori*, распространенных в Якутии, ранее не были изучены.

Цель исследования - анализ клинических исходов у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от вариантов гена *vacA Helicobacter pylori* в Якутии.

Материалы и методы исследования. Были использованы образцы гастробиоптатов, полученные у 322 пациентов (2014-2019 гг.), направленных на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) в эндоскопическое отделение ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины» (РБ №1-НЦМ). Для подтверждения наличия инфекции *H. pylori* гастробиоптаты были отправлены на гистологическое исследование в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ.

По результатам гистологического заключения в исследование были включены 154 пациента (из 322 обследованных), у которых было выявлено наличие *H. pylori* в антральном отделе желудка. Средний возраст составил 26,6 года (от 5 до 70 лет). Пациенты были подразделены на две группы: с хроническим гастритом и с хроническим гастритом с эрозивно-язвенными поражениями.

Геномная ДНК *H. pylori* была выделена из замороженных гастробиоптатов обследованных пациентов с помощью фенольно-хлороформной экстракции [10].

ФГДС была проведена утром, натощак, при эндоскопическом исследовании с помощью фиброскопа GIF-P3 фирмы «Olympus» (Япония) был осуществлен забор кусочков из антрального отдела желудка в количестве 2-3 биоптатов.

Полученные биоптаты слизистой оболочки желудка были зафиксированы в 10%-ном растворе формалина. Депарафинирование срезов и окрашивание гематоксилином и эозином осуществлено по стандартной методике. Для прицельной бактериоскопии срезы окрашены по способу Романовского-Гимзы. Исследование проведено

под увеличением x100, x400 и x1000 на микроскопах «Axioskop» фирмы «Opton». Морфологические критерии хронического гастрита оценены в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (Хьюстон, США, 1996).

Из замороженных гастробиоптатов пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом хронический гастрит и хронический гастрит с эрозиями и язвами с помощью фенольно-хлороформной экстракции была выделена геномная ДНК *H. pylori*.

Амплификация искомым фрагментов ДНК *H. pylori* была выполнена с помощью ПЦР-амплификатора фирмы «Bio-Rad». Детекция аллелей гена *vacA* была проведена с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее [Hou et al., 2000], фланкирующих область ДНК *H. pylori* и содержащих ген *vacA* (табл.1). Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 3%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи гелевидеооценочного устройства фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Результаты между группами были оценены с помощью теста χ^2 -квadrat с использованием программного обеспечения Biostatd (McGraw-Hill, Inc. Version 3.03). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников, родителей (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 частоты встречаемости вариантов гена *vacA H. pylori* у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

Эндоскопическое и гистологическое исследования, проведенные на первом этапе работы, показали, что только у 154 (из 322) пациентов было подтверждено наличие *H. pylori*. Диагноз хронический гастрит был установлен в 65 (42,2%), а диагноз хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями в 89 случаях (57,7%). Далее

Таблица 1

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для детекции аллелей гена *vacA*

Ген	Праймер	Последовательность от 5' → 3' конца	Размер фрагмента	Литературная ссылка
<i>vacA</i>	<i>vacAs1</i>	F5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	259 п.н.	[13]
		R5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'		
	<i>vacAs2</i>	F5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	286 п.н.	
		R5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'		
	<i>vacAm1</i>	F5'-GGTCAAAATGCGGTCATGG-3'	290 п.н.	
		R5'-CCATTGGTACCTGTAGAAAC-3'		
	<i>vacAm2</i>	F5'-GGAGCCCCAGGAAACATTG-3'	352 п.н.	
		R5'-CATAACTAGCGCCTTGCAC-3'		

мы провели анализ частоты встречаемости вариантов гена *vacA* *H. pylori* среди 154 образцов с гистологически подтвержденным инфицированием *H. pylori*. Регионы s- и m-генотипа *vacA* были определены во всех изученных штаммах *H. pylori*, среди которых были обнаружены четыре генотипа: *s1m1* (25,2%), *s1m2* (52,4%), *s2m1* (4,0%) и *s2m2* (18,3%) (табл. 2).

обладание 2-й степени обсемененности у пациентов с вариантом гена *vacAs1m1* (рисунок).

Сравнение аллельных вариантов гена vacA H. pylori в группах пациентов в зависимости от пола, возраста, места рождения и проживания.

Значимых отличий в зависимости от возраста, места рождения и проживания у пациентов с различными

чаемости варианта гена *vacAs2m1* в группе пациентов женского пола составила 100% ($p < 0,05$), а в группе мужчин данный аллельный вариант не регистрировался (0%) (табл. 3).

В настоящей работе впервые была исследована и проанализирована частота встречаемости вариантов гена *vacA* *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом в Якутии. Было установлено, что при анализе групп пациентов, имеющих различные варианты гена *vacA* *H. Pylori*, были найдены статистически значимые отличия в группе сравнения пациентов в зависимости от наличия эрозивно-язвенных проявлений (табл. 3). Так, у пациентов, имеющих эрозивно-язвенные поражения, достоверно чаще был идентифицирован вариант *vacAs1m1* *H. pylori*, чем у пациентов с хроническим гастритом (76,9%) ($p < 0,01$). Полученные нами результаты согласуются с результатами аналогичных исследований в других популяциях, в которых частота варианта гена *vacAs1m1* была выше,

Таблица 2

Распространенность генотипов *H. pylori* в обнаруженных штаммах

Ген	Штамм <i>H. pylori</i>	Распространенность, абс.число (%)
<i>vacA</i> (154)	<i>s1m1</i>	39 (25,2)
	<i>s1m2</i>	81 (52,4)
	<i>s2m1</i>	6 (4,0)
	<i>s2m2</i>	28 (18,3)

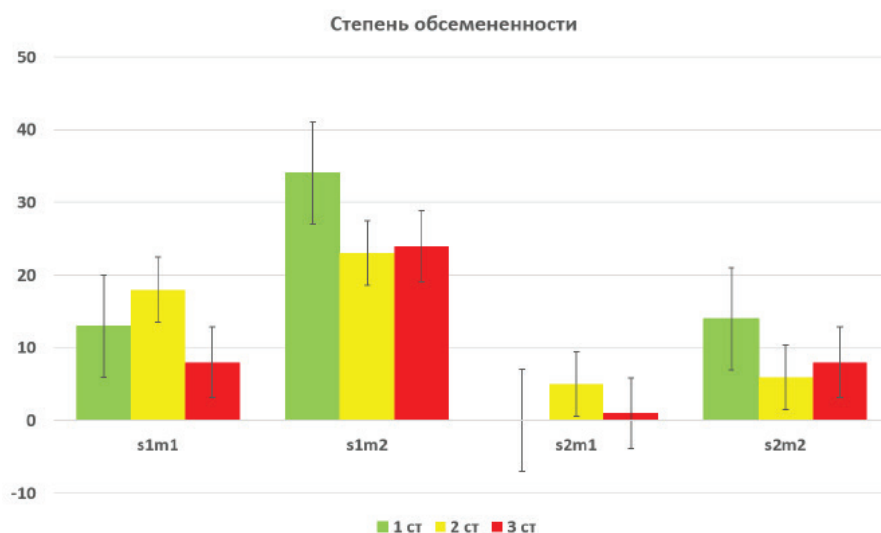
Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена vacA H. pylori у пациентов в зависимости от течения гастроудоденальных заболеваний (эрозивный или хронический гастрит)

Было установлено, что вариант гена *vacAs1m1* достоверно чаще встречался в выборке пациентов с диагнозом хронический гастрит с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки (76,9%), чем у пациентов с диагнозом хронический гастрит, у которых чаще встречался вариант гена *vacAs1m2* (50,6%) ($p < 0,01$) (табл. 3).

Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена vacA H. pylori у пациентов в зависимости от степени обсемененности

Статистически значимых отличий при сравнении групп пациентов с разной степенью обсемененности и наличием вариантов гена *vacAs1m1*, *vacAs1m2*, *vacAs2m1* и *vacAs2m2* *H. pylori* не было обнаружено. Однако было выявлено незначительное пре-

вариантами гена *vacA* *H. pylori* не было получено ($p > 0,05$) однако были найдены статистически значимые отличия при сравнении групп мужчин и женщин ($p < 0,05$) (табл. 3). Так, частота встре-



Сравнительный анализ вариантов гена *vacA* по степени обсемененности у пациентов с гастроудоденальными заболеваниями

Таблица 3

Анализ ассоциаций между вариантами гена *vacA* с клиническими факторами, возрастом и полом пациентов

Фактор	n (154)	Хронический гастрит с эрозиями и язвами, абс.число (%)	Хронический гастрит, абс.число (%)	χ^2	p
Взаимоотношение между генотипами <i>vacA</i> и клинической картиной пациентов					
<i>vacAs1m1</i>	39	30 (76,9)	9 (23,1)	8,215	<0,01
<i>vacAs1m2</i>	81	40 (49,3)	41 (50,6)		
<i>vacAs2m1</i>	6	4 (66,6)	2 (33,3)	0,334	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	15 (53,5)	13 (46,4)		
Зависимость от возраста					
Фактор	n (154)	Дети	Взрослые	χ^2	p
<i>vacAs1m1</i>	39	20 (51,3)	19 (48,6)	0,755	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	46 (59,7)	35 (40,2)		
<i>vacAs2m1</i>	6	4 (60,0)	2 (40,0)	0,170	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	14 (51,8)	14 (48,1)		
Взаимоотношение между генотипами <i>vacA</i> и полом пациентов					
Фактор	n (154)	♂	♀	χ^2	p
<i>vacAs1m1</i>	39	20 (51,2)	19 (48,7)	0,201	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	38 (46,9)	43 (53,1)		
<i>vacAs2m1</i>	6	0 (0)	6 (100)	5,100	<0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	14 (50,0)	14 (50,0)		
Место проживания					
Фактор	n (154)	Городское население	Сельское население	χ^2	p
<i>vacAs1m1</i>	39	6 (15,3)	33 (84,6)	0,179	>0,05
<i>vacAs1m2</i>	81	15 (18,5)	66 (81,4)		
<i>vacAs2m1</i>	6	0 (0)	6 (100)	1,561	>0,05
<i>vacAs2m2</i>	28	6 (21,4)	22 (78,5)		

чем частота *vacAs1m2* у пациентов с хроническим гастритом, осложненным эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (в России: Ростов-на-Дону – 48,0%, Владивосток – 57,2, Санкт-Петербург – 55,5; в Таиланде – 58,0, в Южной Мексике – 61,4%) [4-6, 14, 17].

Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном патогенном потенциале варианта гена *vacAs1m1* *H. pylori*. Результаты проведенного нами исследования находятся в соответствии с ранее полученными данными о том, что наличие варианта гена *vacAs1m1* в геноме *H. pylori* связано с более высокой частотой развития

язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненным течением инфекции *H. pylori*, а также с аденокарциномой желудка [8, 12, 14, 16].

При сравнении вариантов гена *vacA* с активностью воспаления статистически значимых отличий не было обнаружено. Однако незначительное отличие было найдено при сравнении варианта гена *vacAs1m1* со 2-й степенью обсемененности (рисунок). Незначительное отличие, вероятнее всего, объясняется малочисленностью сравниваемых подгрупп в исследуемой выборке.

При сравнении вариантов гена *vacA* *H. pylori* у пациентов в зависимости от

возраста, места рождения и проживания не было получено статистически значимых отличий ($p>0,05$). Однако при анализе в зависимости от пола у женщин аллельный вариант *vacAs2m1* *H. pylori* составил 100%, что, вероятнее всего, объясняется стохастическими причинами ($p<0,05$) (табл. 3). Вариант гена *vacAs2m1* является очень редким, а также относится к невирулентным вариантам. Ранее выполненные исследования свидетельствуют об очень низкой цитотоксичной активности и очень низкой частоте этого аллельного варианта [9, 11].

При помощи полученных результатов по аллелям гена *vacA* можно будет

получить данные, которые позволяют определить, насколько вирулентным и патогенным является идентифицированный штамм *H. pylori*, тем самым позволяя выбрать более подходящую тактику лечения пациентов с хроническим гастритом в Якутии.

Выводы. Нами была показана связь между высоким показателем варианта гена *vacAs1m1* с более тяжелым клиническим течением гастро-дуоденальных заболеваний у пациентов якутов. Полученный результат подтверждает гипотезу, что аллели *vacAs1m1* являются самыми цитотоксичными и чаще встречаются у пациентов с более тяжелыми формами гастрита при язвенной болезни.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. Барышникова Н. В. 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.
2. Baryshnikova N.V. 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 (1). 2009. P. 12-19.
3. Исаков В. А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / В. А. Исаков // Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4-23.
4. Isakov V.A. Diagnostics and treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*: IV Maastricht agreement / V.A. Isakov // New recommendations for the diagnosis and treatment of *H. Pylori* infection - Maastricht IV (Florence). Best Clinical Practice. Russian edition. - 2012. - Issue. 2. - P. 4-23.
5. Макаренко Е. В. Гены *vacA*, *cagA* и *babA* *Helicobacter pylori* у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева // ВЕСТНИК ВГМУ. 2004. ТОМ 3. №1.
6. Makarenko E.V. *vacA*, *cagA* and *babA* genes of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis / E.V. Makarenko, A.V. Voropaeva // Bulletin VGMU. 2004; VOLUME 3. No. 1.
7. Распространенность генотипов *vacA* и *cagA* *Helicobacter pylori* у детей и взрослых города Владивостока / Ю.В. Ляликова, В.А. Мирошниченко, Н.М. Тищенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4.
8. Prevalence of *vacA* and *cagA* *Helicobacter pylori* genotypes in children and adults of the city of Vladivostok / Yu.V. Lyalikova, V.A. Miroshnichenko, N.M. Tishchenko [et al.] // Modern problems of science and education. – 2012. – № 4.
9. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской областях / В.М. Сорокин, Р.В. Писанов, А.С. Водопьянов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. 2018;9(3):81–86. DOI 10.21886/2219–8075–2018–9–4–81–86.
10. Comparative analysis of genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Rostov and Astrakhan regions / V.M. Sorokin, R.V. Pisanov, A.S. Vodopyanov [et al.] // Medical Bulletin of the South of Russia. 2018; 9 (3): 81–86. DOI 10.21886 / 2219–8075–2018–9–4–81–86.
11. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / А.Б. Жебрун, А.В. Сварваль, О.А. Балабаш [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 2. – С.90-96.
12. Characteristics of the *Helicobacter pylori* population in patients with diseases of the gastrointestinal tract / A.B. Zhebrun, A.V. Svarval, O.A. Balabash [et al.] // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. - 2013. - No. 2. - P.90-96.
13. An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology / N.J. Foegeding, R.R. Caston, M.S. McClain [et al.] // Toxins (Basel). 2016;8(6):173. Published 2016 Jun 3. doi:10.3390/toxins8060173.
14. Clinical Relevance of the *vacA*, *iceA*, *cagA*, and *flaA* genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in Eastern Taiwan / C. C. Wu, P. Y. Chou, C. T. Hu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 2913-2915.
15. Detection of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA* and *iceA1* virulence genes associated with gastric diseases in Egyptian patients / A. El-Shenawy, M. Diab, M. Shemis [et al.] // Egyptian J Med Hum Genet. 2017;18(4):365–371. https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.04.003.
16. 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. – Т. – 20. – № 1. – 2010. – P. 3-9.
17. *Helicobacter pylori vacA* genotypes in chronic gastritis and gastric carcinoma patients from Macau, China / I. Pinto-Ribeiro, R.M. Ferreira, S. Batalha [et al.] // Toxins. 2016;8(5):142. doi: 10.3390/toxins8050142
18. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology / C. Nogueira, C. Figueiredo, F. Carneiro [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 647-654.
19. *Helicobacter pylori vacA* genotypes and *cagA* status and their relationship to associated diseases / P. Hou, Z.X. Tu, G.M. Xu [et al.] // World J Gastroenterol 2000; 6(4): 605-607 doi: 10.3748/wjg.v6.i4.605
20. *Helicobacter pylori vacA s1m1* genotype but not *cagA* or *babA2* increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico / A. Román-Román, D.N. Martínez-Carrillo, J. Atrisco-Morales [et al.] // Gut Pathog. 2017 Apr 13;9:18. doi: 10.1186/s13099-017-0167-z.
21. Maeda S. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan / S. Maeda, K. Ogura, H. Yoshida // Gut. 1998 Mar;42(3):338-43. doi: 10.1136/gut.42.3.338.
22. 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.
23. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients / C. Chomvarin, W. Namwat, K. Chaicumpar [et al.] // Int J Infect Dis. 2008 Jan;12(1):30-6. doi: 10.1016/j.ijid.2007.03.012.
24. Ricci V. Voyage of *Helicobacter pylori* in human stomach: odyssey of a bacterium / V. Ricci, R. Zarrilli, M. Romano // Digest. Liver Dis. - 2002. - Vol.34, №1. - P. 2-8. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80051-2
25. Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N Engl J Med (347). – 2002. – P. 1175-1186.
26. The *Helicobacter pylori vacA s1*, *m1* genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany / S. Miehke, C. Kirsch, K. Agha-Amiri [et al.] // Int. J. Cancer. 2000; 87: 322-327. doi:10.1002/1097-0215(20000801)87:3<322::AID-IJC3>3.0.CO;2-M
27. Tytgat G.N. Treatment of peptic ulcer / G.N. Tytgat // Digestion. – 1998 Aug. – 59(5). – P. 446-52.
28. 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.0.2008/000570-0.