

УДК 616.33-002.44, 616.33-002.27, 616.33-006.6, 579.835.12

Грищенко Е.Г., Петрова М.М., Гилюк А.В., Николаева Н.Н.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ HELICOBACTER PYLORI
И ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Резюме.

*В настоящее время ведущим фактором этиопатогенеза ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта является Helicobacter pylori (H. p.). Вместе с тем, на вопрос, почему в результате инфицирования одним и тем же микроорганизмом возникают различные заболевания (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка), до сих пор нет окончательного ответа. Считается, на формирование различных клинических исходов H.p. инфекции, оказывают влияние генотип микроорганизма, генетические особенности макроорганизма, популяционно-географическим различия. В данном обзоре приведены сведения о геноме H.p., рассмотрен ряд исследований о частоте встречаемости генов вирулентности H. p. у людей в разных странах, роли различных генотипов H. p. в формировании клинических исходов персистенции H. p. **Ключевые слова:** генотипы, факторы патогенности Helicobacter pylori, слизистая оболочка желудка, хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка.*

Grishchenko E.G., Petrova M.M., Gilyuk A.V., Nikolaeva N.N.

**GENETIC VARIABILITY OF HELICOBACTER PYLORI AND FEATURES
OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY**

**Krasnoyarsk state medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky
of the Ministry of health of the Russian Federation**

Krasnoyarsk State Medical University n. a. prof. V.F. Voino-Yasenetsky. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d.1.

Currently, the leading factor in the etiopathogenesis of a number of diseases of the gastrointestinal tract is Helicobacter pylori (H.p.). At the same time, there is still no definitive answer as to why the same microorganism causes different diseases as a result of infection (chronic gastritis, peptic ulcer and duodenal ulcer, adenocarcinoma and MALT-lymphoma of the stomach). According to the researchers, different clinical outcomes of H.p. infection are determined the genotype of the microorganism, the genetic characteristics of the macroorganism, and the population-geographical differences. This review provides information on the H.p. genome, examines a number of studies on the incidence of H.p. virulence genes in people in different countries and the role of different genotypes of H.p. in the formation of clinical outcomes of H.p. persistence.

Keywords: genotypes, pathogenicity factors of Helicobacter pylori, gastric mucosa, chronic gastritis, peptic ulcer, stomach cancer.

В настоящее время инфекция *H. pylori* (*H. p.*) является ведущим этиопатогенетическим фактором ряда заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, абсолютное большинство случаев (85—90%) хронического гастрита (ХГ) связано с инфицированием слизистой оболочки желудка (СОЖ) *H. p.*, этиологическая роль которого доказана. Индуцированный *H.p.* гастрит рассматривается как наиболее важный фактор риска развития рака желудка (РЖ), пептической язвы и ее осложнений [35]. При дуоденальной язве *H.p.* является в 80% случаев, при язве желудочной локализации в 65% случаев [1]. Кроме этого 90% случаев MALT (mucosal-associated lymphoid tissue) – лимфомы, 80% случаев дистальных аденокарцином, также ассоциированы с *H. p.* инфекцией [5, 40].

По данным Всемирной гастроэнтерологической организации [29], более половины населения Земли являются носителями *H. p.*, при этом частота инфицированности значительно варьируется между различными странами и внутри этих стран. Так, по данным ряда исследований, в Эфиопии инфицированность *H.p.* составляет 65,7%, в Марокко – 75,5%, в Китае –

63,4%, в Японии – 75%, Тайване – 72,1%, в Боливии – 80%, в США – 40%, в европейских странах колеблется от 31,7% (в Нидерландах) до 84,2% (в Португалии) [17], в Колумбии > 80% [37]. Россия относится к странам с очень высокой распространенностью хеликобактерной инфекции: *H. p.* диагностируется у 65–86% населения в зависимости от региона [13]. На территории Сибири инфицировано не менее 75-85 % взрослого населения, среди неорганизованной популяции взрослого населения Тывы эта цифра составляет 92,1% [14], что в целом соответствует ситуации в развивающихся странах.

Инфицированность населения *H.p.* растет с возрастом во всех странах, но в развитых странах в возрасте до 40 лет она остается ниже 20% и поднимается до 60% только к 60-70 годам. В развивающихся странах инфицированность *H.p.* уже к 20-ти летнему возрасту достигает 70%, а к 40 годам - 90% [8]. Колонизация СОЖ происходит, как правило, в детстве, и без лечения персистенция *H.p.* становится пожизненной.

Период изучения этиопатогенетической роли микроорганизма *H. p.* в формировании заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта насчитывает более 30 лет. К настоящему времени расшифрован геном бактерии, изучен патогенез заболеваний, связанных персистенцией *H. p.* в организме человека, получены неопровержимые доказательства основной роли *H. p.* в развитии некардиального РЖ. В 1994 году *H. p.* был объявлен комитетом экспертов ВОЗ канцерогеном 1-го класса, несмотря на то, что окончательный механизм *H. p.*-ассоциированного канцерогенеза не изучен. [45,30]. В последнее время отмечается, что инфекция *H. p.* является также фактором риска развития проксимального РЖ, в случаях исключения аденокарциномы пищевода или пищеводно-желудочного перехода. Накопившиеся научные данные позволяют рассматривать *H. p.* в качестве основного фактора риска развития аденокарциномы желудка всех локализаций [34, 32].

H.p. представляет собой бактерию, адаптированную к агрессивной среде желудка и защитным механизмам макроорганизма. Существуют вирулентные и авирулентные штаммы *H. p.* Геном вирулентных штаммов *H. p.* неоднороден, включает гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма — *cagA*, *vacA*, *iceA* и *babA* [3]. Считается, что с их присутствием связан повышенный риск развития воспалительно-деструктивных и атрофических процессов в СОЖ и двенадцатиперстной кишке (ДПК), развитие наиболее значимых заболеваний желудка: атрофического гастрита, желудочных и дуоденальных язв, РЖ [56].

Важнейшее значение, определяющее клинические исходы инфицирования человека *H.p.*, придается не только генетической структуре микроорганизма, но и его популяционно-географическим различиям [9]. Обширные исследования, проведенные в Европе и Азии, показывают разброс в частоте встречаемости генов вирулентности *H. p.* у людей в разных странах [41,47,19]. Кроме этого, как показали результаты недавнего исследования, факторами риска развития поражений желудка и карциномы желудка является множественная колонизация, к которой относятся колонизации СОЖ несколькими штаммами *H. p.* с большим генетическим разнообразием, с различной степенью патогенности (вирулентные и авирулентные) между анатомическими областями у одного пациента и сосуществования восприимчивых бактерий с бактериями, устойчивыми к антибиотикам [37].

Одним из основных генов цитотоксичности *H. p.* является ген *cagA* (cytotoxin-associated gene A), который признан маркером «островка патогенности» (pathogenicity island-PAI) — генетически варибельного участка, ответственного за образование основных факторов вирулентности бактерий [38, 26]. Ген *cagA* присутствует не во всех штаммах *H. p.*, он кодирует образование криптового иммунодоминантного протеина - *CagA*. Данный белок считается ответственным за нарушение целостности эпителия СО желудка, индукцию неконтролируемой пролиферации эпителиальных и лимфоидных клеток, секрецию провоспалительных цитокинов и возникновение воспалительной реакции в СО. Ни у какой другой бактерии не обнаружен гомолог гена *cagA*, поэтому считается, что данный ген является специфическим для *H.p.* [46]. Отдельные гены *cagA* PAI индуцируют выработку IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), что приводит к воспалительной инфильтрации стенок желудка нейтрофилами и моноцитами [20, 10].

Вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (Vacuolating cytotoxin-associated gene - *vacA*) присутствует в геноме всех штаммов *H. p.*, обладает мозаичной структурой и содержит переменные части: *s*-регион (кодирует сигнальный пептид) и *m*-регион (кодирует средний участок белка). Описаны различные по размеру и нуклеотидной последовательности аллельные подтипы данного гена: *s1* или *s2*, *m1* или *m2* соответственно [10]. Ген *vacA* кодирует синтез вакуолизирующего цитотоксина *VacA*, который вызывает вакуолизацию эпителиоцитов СОЖ и их гибель. Штамм *s1/m1* имеет самый высокий уровень цитотоксической активности. Кроме вакуолизации клеток желудочного эпителия протеин *VacA* оказывает повреждающее влияние на митохондрии клеток, приводит к апоптозу и модуляции пути передачи сигналов, связанных с иммунным ответом, уменьшает устойчивость эпителиальных клеток в условиях окислительного стресса, дезорганизует цитоскелет клеток СОЖ, ингибирует клеточную пролиферацию [44, 6]. Известно, что между генотипами *vacA* и *cagA* *H. p.* существует взаимосвязь. Большинство *vacA s1* штаммов являются *cagA*-позитивными и обладают наибольшей активностью к адгезии и внутриклеточной инфильтрации. Штаммы *H. p.*, вырабатывающие активный белок *VacA* (*s1* типа), как правило, содержат и *cagA*, а в штаммах, синтезирующих неактивные белки *VacA* (*s2* типа), ген *cagA* обычно отсутствует [39].

Ген *babA* (blood group associated binding gene) кодирует образование белка *BabA*, который является посредником сцепления между Lewis антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия и *H. p.* *BabA* индуцирует продукцию интерлейкина IL-8, и его наличие связано с плотностью колонизации. Таким образом, ген *babA* облегчает колонизацию, сохранение инфекции и высвобождение факторов вирулентности бактерии. Хотя три *babA* аллели были идентифицированы (*babA1*, *babA2*, *babB*), только продукт *babA2* гена необходим для связывания *H. p.* [50].

Ген *iceA* (induced by contact with epithelium) активируется при контакте с эпителиоцитами СОЖ и существует в двух аллельных формах — *iceA1* и *iceA2* [51]. У больных, инфицированных *H. p.* с генотипом *iceA1*, инфильтрация собственной пластинки СОЖ полиморфно-ядерными нейтрофилами выше, чем у инфицированных другим генотипом. Адгезия к эпителиальным клеткам желудка *in vitro* индуцируется экспрессией *IceA1* белка. *H. p.* *iceA1* влияет на иммунный ответ эпителиальных клеток СОЖ, способствует интенсивной продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и т.д.) [49, 57].

Разброс в частоте встречаемости генов вирулентности *H. p.* у людей в разных странах колеблется в широких пределах. Так, в некоторых азиатских и латиноамериканских странах процент выявления гена «островок патогенности» *cagA*, практически одинаков и составляет в среднем 49,8%, в Европе - 80,6%, в Российской Федерации - 81,5%. Выявление аллели *vacAs1* колеблется в незначительных пределах от 63,3% (в азиатских странах) и 64% (в Российской Федерации) до 73,6% (в странах Латинской Америки). Генотип *iceA1* в большем проценте встречается у жителей Российской Федерации (71,5%), Европы (67,6%) и Азии (52%), по сравнению с населением Латинской Америки (36,5%). Генотип *iceA2*, наоборот, практически в 2 раза чаще выявляется в латиноамериканской популяции (67,6%). Данные о распространенности генотипа *iceA2* в России отсутствуют [4]. По результатам исследования, проведенного в Никарагуа, при секвенировании генома *H. p.* большинство изолятов (77%) несли рак-ассоциированный ген вирулентности *CagA*, *vacA* субтипа *s1m1* *H. p.*, а также обязательную группу-адгезина (*Baba*) [53].

Разнообразие генетических вариантов бактерии наблюдается в различных этнических популяциях Российской Федерации. Так, *cagA* позитивные штаммы *H. p.* диагностированы у 60,1% тувинцев, 59,8% европеоидов Восточной Сибири, 43,8% эвенков, 36,5% коренного населения Республики Хакасия [44]. Вместе с тем, имеются данные, что каждой этнической группе соответствует определенный тип *cagA* *H. p.* При анализе штаммов *H. p.*, выделенных от инфицированных больных, оказалось, что у малайцев и индийцев, проживающих в Малайзии, штаммы возбудителя принадлежали к азиатскому типу 2, а у китайцев - к восточно-азиатскому типу [15]. Этот результат свидетельствует о наличии разных потенциалов канце-

рогенности у данных типов *CagA* штаммов. *H. p.* и является одной из причин несоответствия между распространенностью инфекции и заболеваемостью РЖ.

Однако сообщения о роли различных штаммов *H. p.* в развитии той или иной гастро-дуоденальной патологии остаются противоречивыми. Есть данные, что инфицирование несколькими штаммами *H. p.* приводит к более выраженным морфологическим изменениям в СОЖ больных по сравнению с больными, инфицированными одним штаммом хеликобактерий [43]. Результаты исследования, проведенного в республике Башкортостан, включавшего данные 91 ребенка с различными формами гастродуоденальной патологии показали, что большинство пациентов с хроническим гастритом (ХГ) были позитивны по *IceA* генотипу, а язвообразование в детском возрасте ассоциировано с *cagA* геном. Комбинация *cagA*/*acAs1*/*babA2* генов *H.p.* являлась облигатной для язвенной болезни двенадциперстной кишки (ЯБДПК) [11].

Мета-анализ, включающий в общей сложности 2657 случаев с ЯБДПК в Китае, показал, что имеется связь заболевания с геном *iceA1*. Между *iceA2* и клиническими исходами болезни никакой значимой связи обнаружено не было [28]. На основании исследования, проведенного в Ираке на материалах биопсии СОЖ, взятых у 154 *H. p.* положительных пациентов методом генотипирования ДНК бактерии, выявлено, что у 82% пациентов с ЯБ были обнаружены *cagA*+ штаммы *H. p.*, у 58,8% - *babA2* позитивные штаммы. Однако зависимости *iceA1* и *iceA2* генов с патологией желудка обнаружено не было [16].

Следует отметить, что результатами многочисленных исследований установлено, что ген *babA2* чаще встречается у пациентов с ЯБ и РЖ [52,21]. По данным мета-анализа, суммирующего результаты 38 исследований, оказалось, что в западных странах *babA2* может способствовать повышенному риску развития дуоденальной язвы. Напротив, в популяции азиатов наличие *babA2* имеет незначительную ассоциацию с риском развития РЖ, что требует дальнейшего изучения [23].

Кофакторами, определяющими повышенный риск развития РЖ, являются факторы вирулентности бактерии и особенности макроорганизма. Инфекция в большей степени является пусковым фактором в возникновении воспалительного процесса в СОЖ, при этом активность его прогрессирования до формирования метапластических, диспластических изменений будет зависеть, от вирулентности генотипов *H. p.*, генетических особенностей макроорганизма [12]. Так, риск развития РЖ увеличивается при инфицировании *CagA*+ штаммами *H. p.* по сравнению с *CagA*- штаммами [54]. Эти заключения были подтверждены в Японии, где на основании генотипирования ДНК бактерии выявили, что РЖ в 84,6 % случаев ассоциирован с *CagA* + штаммом *H. p.* [48]. Считается, что инфицирование *CagA*+штаммами *H. p.* кроме дистального РЖ ассоциировано с повышенным риском развития тяжелого атрофического гастрита. Следует отметить, что в Японии почти 100% штаммов *H. p.* генерируют *CagA*-цитотоксин [36], в западных популяциях около 60% *H.p.*- изолятов являются *CagA*+ [56].

Несколько исследований, проведенных на моделях культур клеток и животных, показало участие гена *cagA* в возникновении РЖ, а эрадикация *H. p.* предотвращала развитие заболевания, что продемонстрировано на моделях монгольских песчанок [55]. Установлено, что *CagA* ведет себя как бактериальный онкобелок, воздействует на экспрессию или функцию жизненно важных онкогенных супрессоров сигнальных путей, тем самым, способствуя онкогенезу [61]. Результаты ряда клинико-эпидемиологических исследований показали, что инфицирование *H. p.*, несущий *EPYA* с множественными *S*-повторами в белке *CagA*, связано с более тяжелым гастритом, предраковыми поражениями желудка и РЖ [18,24].

По результатам другого исследования, основанного на анализе данных образцов 30 тканей больных аденокарциномой, путем обнаружения 16S рРНК и *CagA* гена *H. p.* с помощью ПЦР установлено, что *H.p* присутствовала в 20 из 30 образцов и все *H. p.* штаммы оказались *CagA* положительными. Далее было установлено, что *H. p.* с помощью *CagA* транслокации вызывает ненормальную экспрессию генов, повышает уровни метилирования некоторых генов, что, в конечном счете, приведет к канцерогенезу [31].

С другой стороны, существуют исследования, по результатам которых наличие у пациента генотипа TA IL-8 (T251A) повышает риск развития РЖ в 2 раза, независимо от статуса инфицированности *CagA* + штаммами *H. p.* Также не установлена взаимосвязь между полиморфизмом IL-8 (T251A) и инфицированностью *CagA*+ штаммами *H. p.* [2].

Помимо *CagA*, дополнительным кофактором, определяющим повышенный риск развития РЖ у *H. p.*- инфицированных людей, является вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*). В частности, штаммы *H. p.*, экспрессирующие алельные варианты *VacAs1/m1* или *VacAs1/m1/i1*, несут существенно больший канцерогенный потенциал по сравнению с *VacAs2/m2* или *VacAs2/m2/i2* штаммами [25]. Интересные выводы получены в результате анализа данных 921 пациента с симптомами диспепсии. Из них ХГ был верифицирован у 767 больных, язва желудка (ЯБЖ) - у 115 и РЖ - у 39 пациентов. *H.p.* с генотипом *vacA* с *s1* аллелем были обнаружены у 83,3% и 84,5% больных с ХГ и ЯБЖ соответственно. Процент увеличился до 91,3% в группе больных РЖ. Что касается средней области, то *m1* аллель был найден в 60,9% и 67,9% случаев в обеих группах без рака, в то время как *m1* штаммы были обнаружены в 90,9% случаев с РЖ [42]. В Южной Мексике генотип *H.p. VacA s1m1*, но не *cagA* или *babA2* увеличивает риск развития ЯБЖ и РЖ [22].

Результаты исследования, включающего данные обследования 135 детей в возрасте от 7 до 17 лет с различными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и 40 взрослых пациентов с РЖ, показали, что наиболее часто (85%) *H. p.* обнаруживалась в группе детей из семей, где у родственников был диагностирован РЖ. Во всех клинических группах преобладающим генотипом *H. p.* был *vacAs1* (83%) и *vacAs1m1* (55,5%), тогда как *vacAs2m1* генотип встречался только в 2,2%. Ген *cagA* наиболее часто регистрировался у больных с РЖ (71,4%) по сравнению с группой детей с гастродуоденальной патологией (34,4%). Большинство *vacAs1* штаммов являлось *cagA* позитивными [7].

Таким образом, ведущая роль в развитии ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта принадлежит *H. p.* Повсеместно наблюдается тенденция к росту инфицированности *H. p.*, в особенности в развивающихся странах. Россия относится к странам с очень высокой распространенностью хеликобактерной инфекции. Клинические исходы инфицирования человека *H. p.* во многом зависят от генотипа бактерии. Разброс в частоте встречаемости генов вирулентности *H. p.* у людей в разных странах колеблется в широких пределах. На основании исследований, проанализированных в данном обзоре, выявлены гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма. Так, ген *cagA* обладает наибольшим потенциалом канцерогенности, ответственен за предраковые поражения желудка, а также является фактором язвообразования, что проанализировано в настоящем обзоре. Ген *VacA* с аллельным вариантом *s1/m1* также определяет повышенный риск развития РЖ у *H. p.*-инфицированных людей. Следует отметить, что исходы патологии зависят не только от факторов патогенности бактерии, но и от популяционно-географических зон, а также генетических особенностей макроорганизма. Однако, несмотря на имеющиеся данные, вопрос о том, какие факторы или их комбинация обуславливают вирулентность *H.p.*, остается до сих пор открытым.

Литература:

1. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Современные подходы к лечению язвенной болезни. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. М.:Медпресс-информ. 2013. С. 75-78.
2. Воропаева А.В. Роль полиморфизма T251A гена IL-8 в патогенезе заболеваний желудка. Проблемы здоровья и экологии. 2015. №4 (46). С. 29-32.
3. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *H. Pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 12. № 6. С. 82-85.
4. Калашникова В.А., Барышникова Н.В., Успенский Ю.П. Генетические особенности инфекции *helicobacter pylori* у низших приматов и человека. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. №1-2/2014. С. 31, 32.

5. Косталанова Ю.В., Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Грищенко Т.А. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2013. №4. С.5,6.
6. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 115. 2015. №3. С 6-8.
7. Ляликова Ю.В., Мирошниченко В.А., Тищенко Н.М., Кораблева Э.В., Лосева Н.Н., Ивановская М. А., Точилин И. К., Исаева М. П., Рассказов В. А. Распространенность генотипов *Vasa* и *Saga*, *Helicobacter Pylori* у детей и взрослых г. Владивостока. Современные проблемы науки и образования. №4. 2012 г. URL: www.science-education.ru/104-6908.
8. Маев И.В., Рапопорт С.И., Гречушников В.Б., Самсонов А.А., Сакович Л.В., Афонин Б.В., Айвазова Р.А. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013. № 2. С. 29.
9. Макаренко Е.В. Генетические факторы патогенности *Helicobacter pylori*. Иммунопатология, аллергология, инфектология. Витебск, Беларусь. 2008. N.3, с. 78-79,
10. Налетов А.В. Влияние токсигенных штаммов *Helicobacter pylori* на клинико-морфологические проявления хронической гастродуоденальной патологии у детей. Проблемы здоровья и экологии. 2014. №3 (41). С. 10-12.
11. Нижевич А.А., Ахмадеева, Э.Н., Кучина Е.С, Туйгунов, М.М., Сатаев. В.У. Региональные генотипы *Helicobacter Pylori* среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в республике Башкортостан. Медицинский вестник Юга. 2013. №2. С.95-96.
12. Поливанова Т.В., Манчук В.Т., Цуканов В.В. Риск формирования и клинико-морфологические проявления гастродуоденальной патологии у школьников Эвенкии при отягощенном семейном анамнезе по патологии желудочно-кишечного тракта. Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, № 3. С. 39-44.
13. Рахманин Ю.А., Герман С.В. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. I. трансмиссия от человека к человеку (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2014. № 4. С 10–13.
14. Цуканов В. В. Инфекция *Helicobacter pylori*, кишечная метаплазия и риск развития рака желудка в Восточной Сибири. Журнал «*Helicobacter*», USA. 2011.Т. 16, № 2. С. 112.
15. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. Распространенность *CagA*-штаммов *Helicobacter Pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири. Терапевтический архив. 2007. № 2. С. 15-18.
16. Abdullah S.M., Hussein N.R., Salih A.M., Merza M.A., Goreal A.A., Odeesh O.Y., Majed H.S., Assafi M.A., Hawrami K. Infection with *Helicobacter pylori* strains carrying *babA2* and *cagA* is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Iraq. Arab J Gastroenterol. 2012 Dec; 13 (4). P.166-169. doi: 10.1016/j.ajg.2012.12.001. Epub 2013 Jan 8.
17. Baingana R.K., Kiboko Enyaru J., Davidsson L. *Helicobacter pylori* infection in pregnant women in four districts of Uganda: role of geographic location, education and water sources. BMC Public Health. 2014. Vol. 14. P. 915. doi: 10.1186/1471-2458-14-915.
18. Beltrán A., Poblete F.O., Román-Román, T.M., Salomón Reyes, José de Sampedro, Oscar Peralta-Zaragoza O., Miguel Ángel Rodríguez, Oscar del Moral-Hernández, Berenice Illades-Aguiar, Gloria Fernández-Tilapa. The EPIYA-ABCC motif pattern in *CagA* of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population. BMC Gastroenterol. 2014, vol.14, P. 223. doi:10.1186/s12876-014-0223-9
19. Biernat M., Gościniak G., Iwańczak B. Prevalence of *Helicobacter pylori* *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA2* genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease. 2014. Aug 22; 68. P.1015-1021.
20. Boyanova L., Mitov I., Vladimirov B. *Helicobacter pylori*. Caister Academic Press, Chair of Microbiology, Medical University of Sofia, Bulgaria. 2011. P. 78-79.

21. Bugaytsova Jeanna A., Björnham Oscar, Yevgen A. Chernov Gideonsson P., Henriksson S., Mendez M., Sjöström R., Mahdavi J., Shevtsova A. Helicobacter pylori Adapts to Chronic Infection and Gastric Disease via pH-Responsive BabA-Mediated Adherence. *Cell Host & Microbe*, 2017. Vol. 21. Issue 3. P. 376–389. doi:10.1016/j.chom.2017.02.013.
22. Carmen I, Camorlinga-Ponce M, Cortés-Malagón E.M., Fernández-Tilapa G. Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathology*. 2017. Apr 13. P. 9-18. doi: 10.1186/s13099-017-0167-z.
23. Chen M.Y., He C.Y., Meng X., Yuan Y. Association of Helicobacter pylori babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *World_J_Gastroenterol*. 2013 Jul 14. №19(26). P. 4242-4251. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242.
24. Ferreira Júnior M., Batista S.A., Vidigal, Cordeiro A.A.C, Oliveira F.M.S., Prata L.O., Diniz A.E.T., Barra C.M., Barbuto R.C., Comes A.D. Araujo I.D., Queiroz D.M.M. and Caliaril M.V. Infection with CagA-positive Helicobacter pylori strain containing three EPIYA C phosphorylation sites is associated with more severe gastric lesions in experimentally infected Mongolian gerbils. *Eur. J. Histochem*. Apr. 2015. Vol. 59 (2), - 2489. doi:10.4081/ejh.2015.2489
25. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 2014; 15 (3). P. 306–316. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.008.
26. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93 (4), P. 196-198. doi: 10.2183/pjab.93.013.
27. Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, Nagase L., Sasaya D., Shimizu T., Venugopalan N, Kumeta H, Noda N.N, Inagaki F., Senda T., Hatakeyama M. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of Helicobacter pylori oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe*. 2012; vol. 12 (1). P 20–33. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.010.
28. Huang X., Deng Z., Zhang Q, Li W, Wang B, Li M. Relationship between the iceA gene of Helicobacter pylori and clinical outcomes. *Therapeutics and clinical risk Management*. 6 July 2016 Volume 2016:12. P. 1085–1092. doi <https://doi.org/10.2147/TCRM.S107991>.
29. Hunt H., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., Vaz Coelho L.G., Malfertheiner P., Wong J. Krabshuis B.C.Y., Vakil N., Fock M. Helicobacter pylori в развивающихся странах. Всеобщие рекомендации всемирной гастроэнтерологической ассоциации (WGO), август 2010, С. 3-4.
30. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori // IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. 1994. Volume 61, - стр. 220.
31. Jianjiang Zhou, Wenling Wang, Yuan Xie Yan Zhao Xian Chen, Wenjie Xu, Yan Wang, Zhizhong Guan. Proteomics-Based Identification and Analysis of Proteins Associated with Helicobacter pylori in Gastric Cancer. Published online 2016 Jan 8. doi:10.1371/journal.pone.0146521.
32. Kamada T., Kurose H., Yamanaka Y., Manabe N., Kusunoki H., Shiotani A., Inoue K., Hata J., Matsumoto H., Akiyama T., Hirai T., Sadahira Y., Haruma K. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection in Japan. *Digestion*. 2012. Vol. 85. P. 256–60. doi: 10.1159/000336352. Epub 2012 Mar 30.
33. Leclerc H. Epidemiological aspects of Helicobacter pylori infection. *Bull. Acad. Natl. Med*. 2006. Vol. 190, - n. 4-5. - p. 949-962.
34. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 15. P.1113–1124. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2.

35. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., J P Gisbert, E J Kuipers, A T Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Atherton, D Y Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Rugge, M Selgrad, S Suerbaum, K Sugano, E M El-Omar. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2016. Oct 5. P.1–25. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
36. Matos J. I. de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25. № 12. P. 1431–1441. doi: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e.
37. Matta A.J., Pazos A.J., Bustamante J.A., Bravo L.E. Genomic variability of Helicobacter pylori isolates of gastric regions from two Colombian populations. *World J Gastroenterol.* 2017. Feb 7;23(5). P. 800-809. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.800.
38. Mustapha P., Paris I., Garcia M., Cong T., Cremniter J., Martine M., Faure J-P., Barthes T., Boneca I., Franck Morel, Lecron, J-C., Burucoa C., Bodeta C. Chemokines and antimicrobial peptides have a cag-dependent early response to Helicobacter pylori infection in primary human gastric epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2014. Vol. 82 (7). P. 2881–2889. doi: 10.1128/IAI.01517-13. Epub 2014 Apr 28.
39. Oldani A., Cormont M., Hofman V., Chiozzi V., Olivier O., Canonici A., Sciallo A., Sommi P., Alessia Fabbri A., Ricci V., Boquet P. Helicobacter pylori counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells. *PLoS Pathogens* 2009. October 2. Vol. 5. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000603>
40. Pereira, M.-I.; Medeiros, J.A. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 684–698. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.684.
41. Phan T.N., Santona A, Tran V.H., Tran T.N., Le V.A., Cappuccinelli P., Rubino S., Paglietti B. Genotyping of Helicobacter pylori shows high diversity of strains circulating in central Vietnam. *Infect Genet Evol.* 2017. Apr 18; 52: P.19-21. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.014. Epub 2017 Apr 18.
42. Polk D.B., Peek R.M. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 403–14. doi: 10.1038/nrc2857.
43. Posselt G., Backert S., Wessler S. The functional interplay of Helicobacter pylori factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal* 11. 2013. Vol 77. P. 11-77. doi: 10.1186/1478-811X-11-77.
44. Rahimian G, Sanei M.H., Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A., Salimzadeh L., Hashemzadeh-Chaleshtori M., Rafieian-Kopaei M., Bagheri N. Virulence factors of Helicobacter pylori vacA increase markedly gastric mucosal TGF-beta1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog.* 2014. Vol. 67-68. P. 1–7. doi: 10.1016/j.micpath.2013.12.006.
45. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., Margantinis G., Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. № 22, P. 1128–1133. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37.
46. Ruggiero P. Helicobacter pylori infection: what's new. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 25, № 3. P. 337–344. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283531f7c.
47. Sahara S., Sugimoto M., Vilaichone R.K., Mahachai V., Miyajima H., Furuta T., Yamaoka Y. Role of Helicobacter pylori cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol.12. P. 223, doi: 10.1186/1471-2334-12-223.
48. Satomi S., Yamakawa A., Matsunaga S., Masaki R., Inagaki T., Okuda T., Suto H., Ito Y., Yamazaki Y., Kuriyama M., Keida Y., Kutsumi H., Azuma T. Relationship between the diversity of the cagA gene of Helicobacter pylori and gastric cancer in Okinawa, Japan. *J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 41, N. 7. P. 668-673.
49. Sgouras D.N., Trang T.T., Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2015. 20 (Suppl 1) P. 8–16. doi: 10.1111/hel.12251.

50. Shahi H., Reisi S., Bahreini R., Bagheri N., Salimzadeh L., Hedayatollah S. Association between *Helicobacter pylori* cagA, babA2 virulence factors and gastric mucosal interleukin-33 mRNA expression and clinical outcomes in dyspeptic patients. *Int J Mol Cell Med*. 2015. № 4. P. 227–234.
51. Shiota S., Suzuki R., Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *Journal of Digestive Diseases*. 2013. Vol. 14 № 7. P. 341–349. doi: 10.1111/1751-2980.12054.
52. Su YL, Huang HL, Huang BS, Chen PC, Chen CS, Wang HL, Lin PH, Chieh MS, Wu JJ, Yang JC, Chow LP. Combination of OipA, BabA, and SabA as candidate biomarkers for predicting *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Scientific reports*. 2016. Nov 7 P. 6. doi: 10.1038/srep 36442.
53. Thorell K, Hosseini S, Palacios Gonzáles RV, Chaotham C., Graham DY, Paszat L, Rabeneck L, Lundin SB, Nookaew I, Sjöling Å. A Identification of a Latin American-specific BabA adhesin variant through whole genome sequencing of *Helicobacter pylori* patient isolates from Nicaragua. *BMC Evolutionary Biology*. 2016. Vol. 29. P.53. doi: 10.1186/s12862-016-0619-y.
54. Tsugawa H., Suzuki H., Saya H., Hatakeyama M., Hirayama T., Hirata K., Nagano O., Matsuzaki J., Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe*. 2012. Vol. 12. P. 764–777. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.014.
55. Wiedemann T, Loell E, Mueller S, Stoeckelhuber M, Stolte M, Rainer Haas, Gabriele Rieder. *Helicobacter pylori* cag-Pathogenicity island-dependent early immunological response triggers later precancerous gastric changes in Mongolian gerbils. *PLoS ONE*. 2009., № 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004754>.
56. Wroblewski L.E., Peek R.M. Jr, Wilson K.T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23. P. 713–39. doi: 10.1128/CMR.00011-10.
57. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Saima Azhar Salim, Ambar Abrar, Safia Awan Zubair Ahmad. *Helicobacter pylori*: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci*. 2015;72. P. 67–73. <http://dx.doi.org/10.1080/09674845.2015.11666799>.

References:

1. Baranskaja E.K., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Modern approaches to the treatment of peptic ulcer. Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract M.:Medpress-inform. 2013. P. 75-78. in Russian.
2. Voropaeva A.V. The role of T251A polymorphism in the IL-8 gene in the pathogenesis of stomach diseases. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015. № 4 (46). P.29-32. in Russian.
3. Isakov V.A. Molecular genetic basis of *H. pylori* pathogenicity. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002. T. 12. № 6. P. 82-85. in Russian.
4. Kalashnikova V.A., Baryshnikova N.V., Uspenskij Ju.P. Genetic features of *helicobacter pylori* infection in lower primates and humans. *Gastrojenterologija Sankt-Peteburga* № 1-2/2014. P. 31-32. in Russian.
5. Kostalanova Ju.V., Koroleva I.A., Davydkin I.L., Osadchuk A.M. Gricenko T.A. MALT-lymphoma of the stomach: the current state of the problem. Effective pharmacotherapy. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Onkologija, Gematologija i Radiologija*. 2013. № 4. P. 5-6. in Russian.
6. Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term Siberian experience in the study of *Helicobacter pylori* and associated diseases. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Vypusk 115. 2015. №3. P. 6-8. in Russian.
7. Ljalikova Ju.V., Miroshnichenko V.A., Tishhenko N. M., Korableva Je. V., Loseva N. N. , Ivanovskaja M. A., Tochilin I. K., Isaeva M. P., Rasskazov V. A. The prevalence of the genotypes Vaca and Caga, *Helicobacter Pylori* in children and adults in Vladivostok.

- Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. № 4. 2012 g. URL: www.science-education.ru/104-6908. in Russian.
8. Maev I.V., Rapoport S.I., Grechushnikov V.B., Samsonov A.A., Sakovich L.V., Afonin B.V., Ajvazova R.A. Diagnostic significance of respiratory tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskaja medicina*. 2013. № 2. P. 29. in Russian.
 9. Makarenko E.V. Genetic factors of pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. Vitebsk, Belarus'. 2008. N.3, P. 78-79. in Russian.
 10. Naletov A. V. Effect of toxicogenic strains of *Helicobacter pylori* on the clinical and morphological manifestations of chronic gastroduodenal pathology in children. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014. № 3 (41). P. 10-12. in Russian.
 11. Nizhevich A.A., Ahmadeeva, Je.N., Kuchina E.S., Tujgunov, M.M., Sataev. V.U. Regional genotypes of *Helicobacter pylori* among children with gastroduodenal diseases in the Republic of Bashkortostan. *Medicinskij vestnik Juga*. 2013. №2. P. 95-96. in Russian.
 12. Polivanova T.V., Manchuk V.T., Cukanov V.V. The risk of formation and clinical and morphological manifestations of gastroduodenal pathology in schoolboys Evenkia with a burdened family history of pathology of the gastrointestinal tract. *Bjullten' SO RAMN*. 2010. T. 30, № 3. P. 39-44. in Russian.
 13. Rahmanin Ju.A., German S.V. Prevalence and transmission routes of pyloric *Helicobacter pylori* infection. I. Transmission from person to person (literature review). *Gigiena i sanitarija*.- 2014. № 4. P. 10–13. in Russian.
 14. Cukanov V.V. Infekcija *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia and the risk of developing gastric cancer in Eastern Siberia. *Zhurnal «Helicobacter», USA*. 2011.T. 16, № 2. P. 112. in Russian.
 15. Cukanov V.V., Barkalov S.V., Tonkih Ju.L. The prevalence of CagA-strains of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in the population of Eastern Siberia. *Terapevticheskij arhiv*. 2007. № 2. P. 15-18. in Russian.
 16. Abdullah S.M., Hussein N.R., Salih A.M., Merza M.A., Goreal A.A., Odeesh O.Y., Majed H.S., Assafi M.A., Hawrami K. Infection with *Helicobacter pylori* strains carrying babA2 and cagA is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Iraq. // *Arab J Gastroenterol*. 2012 Dec; 13 (4). P.166-169. doi: 10.1016/j.ajg.2012.12.001. Epub 2013 Jan 8.
 17. Baingana R.K., Kiboko Enyaru J., Davidsson L. *Helicobacter pylori* infection in pregnant women in four districts of Uganda: role of geographic location, education and water sources // *BMC Public Health*. 2014. Vol. 14. P. 915. doi: 10.1186/1471-2458-14-915.
 18. Beltrán A., Poblete F.O., Román-Román, T.M., Salomón Reyes, José de Sampedro, Oscar Peralta-Zaragoza O., Miguel Ángel Rodríguez, Oscar del Moral-Hernández, Berenice Illades-Aguiar, Gloria Fernández-Tilapa. The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population.// *BMC Gastroenterol*. 2014, vol. 14, P. 223. doi:10.1186/s12876-014-0223-9
 19. Biernat M., Gościniak G., Iwańczak B. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA, vacA, iceA, babA2 genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease. 2014. Aug 22;68. P.1015-1021.
 20. Boyanova L., Mitov I., Vladimirov B. *Helicobacter pylori* // Caister Academic Press, Chair of Microbiology, Medical University of Sofia, Bulgaria. 2011. P. 78-79.
 21. Bugaytsova Jeanna A., Björnham Oscar, Yevgen A. Chernov Gideonsson P., Henriksson S., Mendez M., Sjöström R., Mahdavi J., Shevtsova A. *Helicobacter pylori* Adapts to Chronic Infection and Gastric Disease via pH-Responsive BabA-Mediated Adherence Cell Host & Microbe, 2017. Vol. 21. Issue 3. P. 376–389. doi:10.1016/j.chom.2017.02.013.
 22. Carmen I, Camorlinga-Ponce M, Cortés-Malagón E.M., Fernández-Tilapa G. *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. // *Gut Pathology*. 2017. Apr 13. P. 9-18. doi: 10.1186/s13099-017-0167-z.

23. Chen M.Y., He C.Y., Meng X., Yuan Y. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. // *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 14. №19(26). P. 4242-4251. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242.
24. Ferreira Júnior M., Batista S.A., Vidigal, Cordeiro A.A.C, Oliveira F.M.S., Prata L.O., Diniz A.E.T., Barra C.M., Barbuto R.C., Comes A.D. Araujo I.D., Queiroz D.M.M. and Caliaril M.V. Infection with CagA-positive *Helicobacter pylori* strain containing three EPIYA C phosphorylation sites is associated with more severe gastric lesions in experimentally infected Mongolian gerbils. // *Eur. J. Histochem. Apr.* 2015. Vol. 59 (2), - 2489. doi:10.4081/ejh.2015.2489
25. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. // *Cell Host Microbe*. 2014; 15 (3). P. 306–316. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.008.
26. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(4), P. 196-198. doi: 10.2183/pjab.93.013.
27. Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, Nagase L., Sasaya D., Shimizu T., Venugopalan N, Kumeta H, Noda N.N, Inagaki F, Senda T., Hatakeyama M. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. // *Cell Host Microbe*. 2012; vol. 12 (1). P 20–33. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.010.
28. Huang X., Deng Z., Zhang Q, Li W, Wang B, Li M. Relationship between the iceA gene of *Helicobacter pylori* and clinical outcomes. // *Therapeutics and clinical risk Management*. 6 July 2016 Volume 2016:12. P. 1085–1092. doi <https://doi.org/10.2147/TCRM.S107991>.
29. Hunt H., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., Vaz Coelho L.G., Malfertheiner P., Wong J. Krabshuis B.C.Y., Vakil N., Fock M. *Helicobacter pylori* in developing countries. Universal recommendations of the World Gastroenterological Association (WGO), August 2010, C.3-4.
30. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* // *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human*. 1994. Volume 61, - стр. 220.
31. Jianjiang Zhou, Wenling Wang, Yuan Xie Yan Zhao Xian Chen, Wenjie Xu, Yan Wang, Zhizhong Guan. Proteomics-Based Identification and Analysis of Proteins Associated with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer // Published online 2016 Jan 8. doi:10.1371/journal.pone.0146521.
32. Kamada T., Kurose H., Yamanaka Y., Manabe N., Kusunoki H., Shiotani A., Inoue K., Hata J., Matsumoto H., Akiyama T., Hirai T., Sadahira Y., Haruma K. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. // *Digestion*. 2012. Vol.85. P.256–60. doi: 10.1159/000336352. Epub 2012 Mar 30.
33. Leclerc H. Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection // *Bull. Acad. Natl. Med.* - 2006. - Vol. 190, - n. 4-5. - p. 949-962.
34. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2016. Vol.15. P.1113–1124. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2.
35. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., J P Gisbert, E J Kuipers, A T Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Atherton, D Y Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Rugge, M Selgrad, S Suerbaum, K Sugano, E M El-Omar. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. // *Gut*. 2016. Oct 5. P.1–25.– doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
36. Matos J. I. de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. Vol. 25. № 12. P. 1431–1441. doi: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e.

37. Matta A.J., Pazos A.J., Bustamante J.A., Bravo L.E. Genomic variability of *Helicobacter pylori* isolates of gastric regions from two Colombian populations. // *World J Gastroenterol.* 2017. Feb 7;23(5). P. 800-809. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.800.
38. Mustapha P., Paris I., Garcia M., Cong T., Cremniter J., Martine M., Faure J-P., Barthes T., Boneca I., de Franck Morel, Lecron, J-C., Burucoa C., a, Bodeta C. Chemokines and antimicrobial peptides have a cag-dependent early response to *Helicobacter pylori* infection in primary human gastric epithelial cells // *Infection and Immunity.* 2014. Vol.82 (7). P. 2881–2889. doi: 10.1128/IAI.01517-13. Epub 2014 Apr 28.
39. Oldani A., Cormont M., Hofman V., Chiozzi V., Olivier O., Canonici A., Sciuolo A., Sommi P., Alessia Fabbri A., Ricci V., Boquet P. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells // *PLoS Pathogens* 2009. October 2. Vol. 5. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000603>
40. Pereira, M.-I.; Medeiros, J.A. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 684–698. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.684.
41. Phan T.N., Santana A, Tran V.H., Tran T.N., Le V.A., Cappuccinelli P., Rubino S., Paglietti B. // Genotyping of *Helicobacter pylori* shows high diversity of strains circulating in central Vietnam. *Infect Genet Evol.* 2017. Apr 18; 52: P.19-21. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.014. Epub 2017 Apr 18.
42. Polk D.B., Peek R.M. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. // *Nat Rev Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 403–14. doi: 10.1038/nrc2857.
43. Posselt, G., Backert, S, Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. // *Cell Commun Signal* 11. 2013. Vol 77. P. 11-77. doi: 10.1186/1478-811X-11-77.
44. Rahimian G, Sanei M.H., Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F., Taghikhani A., Salimzadeh L., Hashemzadeh-Chaleshtori M., Rafieian-Kopaei M., Bagheri N. Virulence factors of *Helicobacter pylori* vacA increase markedly gastric mucosal TGF-beta1 mRNA expression in gastritis patients. // *Microb Pathog.* 2014. Vol. 67-68. P. 1–7. doi: 10.1016/j.micpath.2013.12.006.
45. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., Margantinis G., Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. №22, P.1128–1133. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37.
46. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 25, № 3. P. 337–344. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283531f7c.
47. Sahara S., Sugimoto M., Vilaichone R.K., Mahachai V., Miyajima H., Furuta T., Yamaoka Y. Role of *Helicobacter pylori* cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 223, doi: 10.1186/1471-2334-12-223.
48. Satomi S., Yamakawa A., Matsunaga S., Masaki R., Inagaki T., Okuda T., Suto H., Ito Y., Yamazaki Y., Kuriyama M., Keida Y., Kutsumi H., Azuma T. Relationship between the diversity of the cagA gene of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Okinawa, Japan // *J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 41, N. 7. P. 668-673.
49. Sgouras D.N., Trang T.T., Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. // *Helicobacter.* 2015. 20 (Suppl 1) P. 8–16. doi: 10.1111/hel.12251.
50. Shahi, H., Reisi, S., Bahreini, R., Bagheri N., Salimzadeh L., Hedayatollah S. Association between *Helicobacter pylori* cagA, babA2 virulence factors and gastric mucosal interleukin-33 mRNA expression and clinical outcomes in dyspeptic patients. // *Int J Mol Cell Med.* 2015. № 4. P. 227–234.
51. Shiota S., Suzuki R., Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori* // *Journal of Digestive Diseases.* 2013. Vol. 14 №7. P. 341–349. doi: 10.1111/1751-2980.12054.

52. Su YL, Huang HL, Huang BS, Chen PC, Chen CS, Wang HL, Lin PH, Chieh MS, Wu JJ, Yang JC, Chow LP. Combination of OipA, BabA, and SabA as candidate biomarkers for predicting *Helicobacter pylori*-related gastric cancer // *Scientific reports*. 2016. Nov 7 P. 6. doi: 10.1038/srep 36442.
53. Thorell K, Hosseini S, Palacios Gonzáles RV, Chaotham C., Graham DY, Paszat L, Rabeneck L, Lundin SB, Nookaew I, Sjöling Å. A Identification of a Latin American-specific BabA adhesin variant through whole genome sequencing of *Helicobacter pylori* patient isolates from Nicaragua. // *BMC Evolutionary Biology*. 2016. Vol. 29. P.53. doi: 10.1186/s12862-016-0619-y.
54. Tsugawa, H., Suzuki H., Saya H., Hatakeyama M., Hirayama T., Hirata K., Nagano O., Matsuzaki J., Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe*. 2012. Vol. 12. P. 764–777. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.014.
55. Wiedemann T, Loell E, Mueller S, Stoeckelhuber M, Stolte M, Rainer Haas, Gabriele Rieder. *Helicobacter pylori* cag-Pathogenicity island-dependent early immunological response triggers later precancerous gastric changes in Mongolian gerbils // *PLoS ONE*. 2009, № 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004754>.
56. Wroblewski L.E., Peek R.M. Jr, Wilson K.T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk.// *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23. P. 713–39. doi: 10.1128/CMR.00011-10.
57. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Saima Azhar Salim, Ambar Abrar, Safia Awan Zubair Ahmad. *Helicobacter pylori*: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. // *Br J Biomed Sci*. 2015; 72. P. 67–73. <http://dx.doi.org/10.1080/09674845.2015.11666799>.