

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ГЕНОТИПОВ *HELICOBACTER PYLORI* У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В КАЗАНИ

Алсу Рафгатовна Ахтереева¹, Юрий Николаевич Давидюк²,
Резеда Абдулахатовна Файзуллина¹, Карина Арслановна Ивановская³,
Айрат Габбасович Сафин², Диляра Дамировна Сафина², Сайяр Рустамович Абдулхаков^{1,2*}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Россия;

³Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия

Поступила 24.07.2017; принята в печать 14.08.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-723

Цель. Изучение распространённости различных генотипов *H. pylori* среди детского и взрослого населения г. Казани с хронической патологией гастродуоденальной зоны.

Методы. В исследование были включены 107 пациентов (49 детей и 58 взрослых) с хроническим гастритом/гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, у которых наличие *H. pylori* было подтверждено молекулярно-генетическим методом. Всем пациентам во время эзофагогастродуоденоскопии проводили прицельную биопсию слизистой оболочки антрального отдела желудка для верификации *H. pylori* с помощью полимеразной цепной реакции и генотипирования с определением генов *cagA*, *babA*, аллельных вариантов генов *iceA* и *vacA*.

Результаты. Ген *cagA* встречался у 19 (32,8%) из 58 взрослых и 13 (26,5%) из 49 детей. Ген *vacA* был обнаружен у всех обследованных пациентов (100%). Генотип *vacAs2* у детей встречался приблизительно в 1,6 раза чаще генотипа *vacAs1* (61,2 и 36,7% соответственно). У взрослых генотип *vacAs2* был обнаружен в 2,5 раза реже, чем *vacAs1* (27,6 и 70,7% соответственно). Частота обнаружения штаммов с генотипом *vacAm2* составила 71,4% (35/49) среди детей и 77,6% (45/58) среди взрослых. Ген *iceA2* был идентифицирован у 46,9% (23/49) детей и 44,8% (26/58) взрослых, ген *iceA1* — у 20,4% детей и 55,2% взрослых пациентов.

Вывод. У детей преобладают штаммы с генотипом *vacAs2m2* (42,9%), определяющим низкую токсигенность штаммов *H. pylori*; у взрослых пациентов преобладает генотип *vacAs1m2* (53,4%); выявлен высокий процент cagA-негативных штаммов *H. pylori* как у детей, так и у взрослых (73,5 и 67,2% соответственно).

Ключевые слова: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, генотип.

PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* GENOTYPES IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN KAZAN

A.R. Akhtereeva¹, Yu.N. Davidyuk², R.A. Faizullina¹, K.A. Ivanovskaya³, A.G. Safin², D.D. Safina², S.R. Abdulkhakov^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Aim. Investigation of the prevalence of various *H. pylori* genotypes among children and adult population of Kazan with chronic gastroduodenal pathology.

Methods. The study included 107 patients (49 children and 58 adults) with chronic gastritis/gastroduodenitis and gastric and duodenal ulcer who had *H. pylori* infection confirmed by molecular genetic method. All patients underwent biopsy from antral mucosa during endoscopy for *H. pylori* verification by polymerase chain reaction and genotyping for *cagA* and *babA* genes and *iceA* and *vacA* alleles.

Results. *CagA* gene was found in 19 (32.8%) out of 58 adults and 13 (26.5%) out of 49 children. *VacA* gene was detected in all patients (100%). *VacAs2* genotype in children was nearly 1.6 times as frequent as the *vacAs1* genotype (61.2 and 36.7% respectively). In adult patients *vacAs2* genotype was detected 2.5 times less frequently than *vacAs1* (27.6 and 70.7%, respectively). *VacAm2* genotype was revealed in 71.4% (35/49) of children and 77.6% (45/58) of adults. *IceA2* genotype was identified in 46.9% (23/49) of children and 44.8% (26/58) of adult patients, *iceA1* gene — in 20.4% of children and 55.2% of adult patients.

Conclusion. The strains with *vacAs2m2* genotype are prevailing in children (42.9%) and determine low toxigenicity of *H. pylori* strains; *vacAs1m2* genotype is predominant among adult patients (53.4%); high prevalence of cagA-negative strains of *H. pylori* was found both in children and adults (73.5 and 67.2%, respectively).

Keywords: chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, virulence factors, genotype.

Несмотря на наличие исследований, посвящённых изучению бактерии *H. pylori*, её роли в патогенезе таких заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, МАЛТ-лимфома и аденокарцинома желудка [1],

вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной клинической формы гастродуоденальной патологии, остаётся открытым. Один из факторов, с которым принято связывать особенности клинических форм *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, — генетическая характеристика микроорганизма, определяющая его вирулентность.

Расшифрован геном нескольких штаммов *H. pylori*. Наиболее изученной частью генома является остров патогенности (PAI — от англ. pathogenicity island) — один из сегментов хромосомы, в котором сконцентрировано около 40 генов, кодирующих факторы, обуславливающие вирулентность *H. pylori*. Известно, что наиболее важные факторы патогенности *H. pylori*, которые, как предполагается, могут определять развитие той или иной клинической формы инфекции *H. pylori*, — белки CagA, VacA, IceA и BabA [2].

Белок CagA, кодируемый цитотоксин-ассоциированным геном *cagA* (cytotoxin-associated gene A), благодаря гомологичности компонентам IV типа секреторной системы эпителия интегрируется непосредственно в эпителиоциты желудка и приводит к повышенному синтезу провоспалительного цитокина интерлейкина-8 [2]. Таким образом, инфицирование человека cagA-положительными штаммами *H. pylori* сопровождается более выраженной воспалительной реакцией и увеличивает риск развития таких заболеваний, как язвенная болезнь, рак желудка и MALT-лимфома [3].

Ген *vacA* (vacuolating cytotoxin gene) кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина VacA, вызывающего вакуольную дегенерацию эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и их апоптоз [4]. Данный ген присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori* и имеет два региона: S (сигнальный) и m (срединный), которые включают два аллельных варианта: S1/S2 и m1/m2. Генотип *vacAs1m1* обладает высоким уровнем цитотоксической активности и связан с более тяжёлыми заболеваниями (язвенной болезнью, раком желудка), тогда как генотип *vacAs2m2* не обладает существенным цитотоксическим потенциалом [5, 6].

Активация гена *iceA* (induced by contact with epithelium) происходит непосредственно при контакте *H. pylori* с эпителиоцитами. Различают две аллельные формы этого гена — *iceA1* и *iceA2*. Известно, что *iceA1* чаще ассоциирован с язвенной болезнью, *iceA2* — с развитием хронического гастрита [7–10].

Мембранный протеин BabA (blood group antigen-binding adhesin), ответственный за адгезию *H. pylori* к Lewis b-антигенам группы крови человека на эпителиоцитах желудка [11], кодируется геном *babA2*. В европейских странах данный ген чаще встречается у пациентов с язвенной болезнью и раком желудка [11–14]. В то же время

в ряде азиатских стран (Тайвань, Япония) ни наличие генотипа *babA*, ни комбинация генотипов *cagA/vacAs1* не влияли на исход инфицирования бактерией *H. pylori* [15, 16].

В литературе описаны географические различия распространённости генотипов *H. pylori* среди взрослых пациентов в разных странах и регионах России. Исследований, посвящённых изучению распространённости различных штаммов *H. pylori* среди детского населения Российской Федерации, значительно меньше.

В частности, в работе А.А. Нижевича и соавт. (2013) распространённость гена *cagA* *H. pylori* у детей составила 46,1%, генотипа *vacAs1* — 64,8%, генотипа *vacAs2* — 35,2%. Положительный результат при исследовании выделенных культур на наличие гена *babA* был получен у 34% детей, генов *iceA1* и *iceA2* — у 79,1 и 20,9% детей соответственно [17].

В Санкт-Петербурге в 2007 г., по данным Т.В. Мишкиной и соавт., была выявлена низкая распространённость среди детей генотипов *cagA* (7,91%) и *vacAs1* (7,3%) *H. pylori*; аллель *s2* гена вакуолизирующего цитотоксина был обнаружен у 10,17% детей [18]. У детей с гастродуоденальной патологией, проживающих во Владивостоке, частота гена *cagA* составила 34,4% случаев, генотипа *vacAs1* — 60,6%, генотипа *vacAs2* — 17,9%; субтип *m1* гена *vacA* был обнаружен у 45,9% детей в исследуемой группе, генотип *VacAm2* встречался у 32,8% детей [19].

В нашем регионе изучение распределения генотипов *H. pylori* у детей с гастродуоденальной патологией ранее не проводилось.

Цель исследования — изучить распространённость различных генотипов *H. pylori* среди детского и взрослого населения г. Казани с хронической патологией гастродуоденальной зоны.

В исследование включены результаты обследования 107 пациентов, в том числе 49 детей (средний возраст 14,45±2,23 года) и 58 взрослых (средний возраст 45,31±2,1 года), у которых наличие *H. pylori* было подтверждено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Соотношение пациентов с хроническим гастритом/гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выставленными по результатам эндоскопического и морфологического исследований, в группе детей и взрослых статистически значимо не различалось.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Родители пациентов и/или пациенты перед проведением исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам во время эзофагогастродуоденоскопии проводили прицельную биопсию слизистой оболочки антрального отдела желудка для верификации *H. pylori* с помощью молекулярно-генетического метода и генотипирования с определением генов *cagA*, *babA*, аллельных вариантов генов *iceA* и *vacA*.

Обнаружение *H. pylori* в биоптатах проводили методом ПЦР с помощью набора «Хеликопол II» (Литех, Россия). Для генотипирования штаммов *H. pylori* были использованы наборы реагентов «Хеликопол СА», «Хеликопол ВА», «Хеликопол ВА», «Хеликопол IА» (Литех, Россия). Визуализацию результатов электрофореза проводили на стекле ультрафиолетового трансиллюминатора «ETS Vilber Lourmat» (Франция).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения MS Excel (Microsoft). При анализе данных определяли показатели частоты генотипов *H. pylori*. Для оценки статистической значимости различий показателей использовали t-критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

H. pylori был выявлен методом ПЦР у всех обследованных пациентов (100%). Ген *cagA* встречался у 19 (32,8%) из 58 обследованных взрослых и 13 (26,5%) из 49 детей, статистически значимой разницы обнаружено не было ($p=0,313$). Таким образом, в нашей работе был выявлен высокий процент *cagA*-негативных штаммов *H. pylori* как у детей, так и у взрослых (73,5 и 67,2% соответственно).

В отношении распространённости *cagA*-негативных штаммов *H. pylori* в литературе имеются противоречивые данные. Так, по данным Э.Р. Абузаровой (2004), в Казани такие штаммы были обнаружены у 35% пациентов с язвенной болезнью [20]; в Ростовской области (2010) *cagA*-негативные штаммы были выявлены в 18,2% случаев [21]. Вместе с тем, в соответствии с более ранними данными В.М. Говоруна и соавт. (2002), *cagA*-негативные штаммы у взрослого населения не были обнаружены ни в одном из исследованных регионов России [22].

В нашем исследовании ген *vacA* был об-

наружен у всех обследованных пациентов (100%). При анализе распространённости генотипов *vacAs1* и *vacAs2* нами были обнаружены существенные различия между детьми и взрослыми. Так, генотип *vacAs2* у детей встречался приблизительно в 1,6 раза чаще генотипа *vacAs1* [30/49 (61,2%) и 18/30 (36,7%) соответственно]. У взрослых наблюдали обратную тенденцию: генотип *vacAs2* был обнаружен в 2,5 раза реже, чем *vacAs1* (27,6 и 70,7% соответственно). Эти данные согласуются с результатами, полученными Э.Р. Абузаровой в 2004 г. у взрослого населения г. Казани: распространённость генотипа *vacAs2* составила 23,6%, *vacAs1* — 76,4% [20].

Генотип *vacAm1* был выявлен лишь у 1 (2,04%) ребёнка и 1 (1,7%) взрослого пациента с гастродуоденальной патологией. Наши данные значительно отличаются от результатов, полученных ранее в работе Э.Р. Абузаровой (2004), где обнаружение этого генотипа составило 21,1% у взрослых, что в 12 раз чаще результатов нашего исследования [20].

Частота обнаружения штаммов с генотипом *vacAm2* составила 71,4% (35/49) среди обследованных детей и 77,6% (45/58) среди взрослых пациентов ($p=0,305$). Аналогичные результаты были получены ранее в г. Казани — распространённость штаммов *H. pylori* с генотипом *vacAm2* составила 78,9% среди взрослых пациентов с хронической гастродуоденальной патологией [20].

Практически половина пациентов среди детей [46,9% (23/49)] и в группе взрослых [44,8% (26/58)] были носителями гена *iceA2*, несмотря на то обстоятельство, что в 2004 г. в Казани не было выявлено ни одного взрослого пациента с данным генотипом [20].

Генотип *iceA1* был идентифицирован у 10 (20,4%) детей. Эти показатели оказались ниже, чем у взрослых, среди которых *iceA1* встречался в 55,2% случаев (32 пациента), что в значительной мере согласуется с полученными ранее в нашем регионе результатами [20], а также с литературными данными [7–10].

При идентификации гена *babA* среди детей и взрослых нами не было выявлено существенной разницы: 7 (14,3%) детей и 11 (18,9%) взрослых пациентов были позитивны по данному гену. Распространённость этого гена ранее среди *H. pylori*-инфицированных взрослых пациентов в нашем регионе составила 33,3% [20].

Результаты генотипирования штаммов

Таблица 1

Результаты генотипирования по генам *cagA*, *iceA1*, *iceA2*, *babA* и субтипам гена *vacA* у детей и взрослых с хронической гастродуоденальной патологией

Генотипы штаммов <i>H. pylori</i>	Дети (n=49)		Взрослые (n=58)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>cagA</i>	13	26,5	19	32,8	0,3132
<i>vacAs1</i>	18	36,7	41	70,7	0,0004
<i>vacAs2</i>	30	61,2	16	27,6	0,0005
<i>vacAm1</i>	1	2	1	1,7	0,7085
<i>vacAm2</i>	35	71,4	45	77,6	0,3054
<i>ice A1</i>	10	20,4	32	55,2	0,0002
<i>ice A2</i>	23	46,9	26	44,8	0,4904
<i>babA</i>	7	14,3	11	19	0,352

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами.

Таблица 2

Распространённость комбинаций субтипов гена *vacA* штаммов *H. pylori*, выявленных у детей с гастродуоденальной патологией и взрослых пациентов

Субтипы <i>vacA</i>	Дети (n=49)		Взрослые (n=58)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>vacAs1m1</i>	0	0	1	1,7
<i>vacAs1m2</i>	16	32,7	31	53,4
<i>vacAs2m1</i>	0	0	0	0
<i>vacAs2m2</i>	21	42,9	14	24,1
<i>vacAs1m1m2</i>	1	2	0	0

H. pylori у детей и взрослых г. Казани, а также анализ сочетания аллелей сигнального (s-) и срединного (m-) регионов гена *vacA* представлены в табл. 1 и 2.

По литературным данным, при оценке степени патогенности штаммов *H. pylori* существенными являются различия по *vacA*-генотипу. Известно, что генотип *vacAs2m2* проявляет незначительную токсическую активность, тогда как штаммы *H. pylori* с генотипами *vacAs1m1* и *vacAs1m2* имеют максимальный или средний уровень секреции цитотоксина соответственно [5, 6, 23].

В данном исследовании у детей с гастродуоденальной патологией преобладают штаммы с генотипом *vacAs2m2*, определяющим низкую токсичность *H. pylori*. Противоположные результаты были получены у детей Донецка, Уфы, жителей Ростовской области, где большинство пациентов инфицированы высокопатогенными штаммами [17, 21, 24].

Распространённость генотипа *vacAs2m2* среди взрослых пациентов г. Казани соста-

вила в нашем исследовании 24,6% (14/58). Преобладающим среди взрослых пациентов был генотип *vacAs1m2*, который встречался в случае 31 (53,4%) штамма *H. pylori*. Аналогичные результаты были получены в Казани в 2004 г., когда большинство пациентов (64,6%) с язвенной болезнью являлись носителями данного генотипа. У детей генотип *vacAs1m2* был выявлен в 32,7% (16/49) случаев.

Комбинации генотипов *vacAs1m1* и *vacAs2m1* в нашем исследовании у детей не встречались ни разу, что согласуется с результатами исследования А.А. Нижевича (2013), проведённого в республике Башкортостан у детей с хронической гастродуоденальной патологией [17]. Среди взрослого населения генотип *vacAs1m1* был обнаружен лишь у 1 (1,7%) пациента, генотип *vacAs2m1* выявлен не был.

В нашем исследовании у 1 (2,0%) ребёнка был идентифицирован генотип *VacAs1m1m2*. Это свидетельствует об инфицированности одновременно более чем одним штаммом *H. pylori*. Обнаружение аналогичного генотипа у 24,1% пациентов с хронической гастродуоденальной *H. pylori*-ассоциированной патологией Санкт-Петербурга было описано Н.В. Захаровой в 2007 г. [25].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что слизистая оболочка желудка обследованных детей г. Казани колонизирована преимущественно штаммами *H. pylori* с генотипами, определяющими низкую вирулентность (*vacAs2m2*), тогда как у взрослых пациентов обнаружены штаммы, характеризующиеся средней степенью вирулентности (*vacAs1m2*).

Исходя из полученных результатов, из всех возможных комбинаций генотипов (в отношении генов *cagA*, *vacA*, *iceA* и *babA*) в исследованных образцах у детей были обнаружены 22 комбинации штаммов *H. pylori* (табл. 3).

У взрослых пациентов с гастродуоденальной патологией были выявлены иные комбинации генотипов *H. pylori* (табл. 4).

Учитывая, что инфицирование *H. pylori* происходит в основном в детском возрасте, можно предположить, что выявленные отличия штаммов *H. pylori*, выделенных у детей и взрослых пациентов, свидетельствуют о преимущественном распространении различных штаммов микроорганизма в разные годы даже в пределах одного

Распределение генотипов *H. pylori* у детей с гастродуоденальной патологией (n=49)

№	Генотип	Всего	
		Абс.	%
1–15	<i>cagA+vacAs1m1m2; cagA+vacAs2m2; cagA+vacAs1m2/babA; cagA+vacAs1 m2/ iceA1/babA; cagA+vacAs1m2/iceA2/babA; cagA+vacAs2m2/iceA1/babA; cagA+vacAs1m2/iceA1A2; cagA–vacAs1; cagA–vacAs1/iceA2; cagA–vacAs2/iceA2; cagA–vacAs1m2/iceA2; cagA–vacAs2m2/iceA1; cagA–vacAs1/iceA2/babA; cagA–vacAs2m2/iceA1/babA; cagA–vacAs2m2/iceA2/babA</i>	по 1	2
16–17	<i>cagA+vacAs1m2/iceA1; cagA–vacAs1m2</i>	по 2	4,1
18	<i>cagA–vacAs1m2/iceA1</i>	3	6,1
19, 20	<i>cagA+vacAs1m2/iceA2; cagA–vacAs2m2</i>	по 4	8,2
21	<i>cagA–vacAs2</i>	7	14,3
22	<i>cagA–vacAs2m2/iceA2</i>	12	24,5
	Итого	49	

Таблица 4

Распределение генотипов *H. pylori* у взрослых пациентов с гастродуоденальной патологией (n=58)

№	Генотип	Всего	
		Абс.	%
01–12	<i>cagA+vacAs1; cagA+vacAs1/iceA1; cagA+vacAs1/iceA2; cagA+vacAs1/iceA1/babA; cagA+vacAs1m1/iceA1/babA; cagA+vacAs1/iceA1A2/babA; cagA–vacAs1/iceA1; cagA–vacAs1m2; cagA–vacAs1m2/iceA1A2; cagA–iceA2; cagA–vacAs1m2/iceA1/babA; cagA–vacAs1m2/iceA2/babA</i>	по 1	1,7
13–17	<i>cagA+vacAs1m2/iceA2/babA; cagA–vacAs1/iceA2; cagA–vacAs2/iceA2; cagA–vacAs2m2; cagA–vacAs2m2/iceA1A2</i>	по 2	3,5
18–19	<i>cagA+vacAs1m2/iceA1/babA; cagA–vacAs2m2/iceA1</i>	по 4	7
20	<i>cagA–vacAs2m2/iceA2</i>	6	10,3
21–23	<i>cagA+vacAs1m2/iceA1; cagA–vacAs1m2/iceA1; cagA–vacAs1m2/iceA2;</i>	по 7	12
	Итого	58	

региона. Разнообразие выявленных комбинаций генотипов *H. pylori* обусловлено нестабильностью и высокой изменчивостью генома *H. pylori*.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациентов в г. Казани выявлен высокий процент *cagA*-негативных штаммов *H. pylori* как у детей, так и у взрослых (73,5 и 67,2% соответственно).

2. Среди детей с гастродуоденальной патологией в г. Казани доминируют штаммы с генотипом *vacAs2m2* (42,9%), определяющим низкую токсигенность *H. pylori*, у взрослых — *vacAs1m2* (53,4%), характеризующиеся средней степенью вирулентности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Blazer M.J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Brit. Med. J.* 1998; 316 (7143): 1507–1510. DOI: 10.1136/bmj.316.7143.1507.
- Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1175–1186. DOI: 10.1056/NEJMra020542.
- Ikenoue T., Maeda S., Ogura K. et al. Determination of *Helicobacter pylori* virulence by simple gene analysis of the *cag* pathogenicity island. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (1): 181–186. DOI: 10.1128/CDLI.8.1.181-186.2001.
- Ricci V., Sommi P., Romano M. The vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*: a few answers, many questions. *Digest. Liver Dis.* 2000; 32 (3): 178–186. DOI: 10.1016/S1590-8658(00)80271-6.
- Atherton J.C., Cao P., Peek R.M. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (30): 17771–17777. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17771.
- Atherton J.C., Peek R.M., Tummuru M.K.R. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1997; 112: 92–99. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70223-3.
- Shiota S., Watada M., Matsunari O. et al. *Helicobacter pylori iceA*, clinical outcomes, and

correlation with *cagA*: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e30354. DOI: 10.1371/journal.pone.0030354.

8. Arents N.L.A., van Zwet A.A., Thijs J.C. et al. The importance of *vacA*, *cagA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2603–2608. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04104.x.

9. Talebi Bezhmin Abadi A., Taghvaei T., Mohabbati Mobarez A. et al. High correlation of babA2-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (6): 497–501. DOI: 10.1007/s11739-011-0631-6.

10. Peek R.M., Thompson S.A., Donahue J.P. et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc. Assoc. Am. Phys.* 1998; 110 (6): 531–544. PMID: 9824536.

11. Prinz C., Schöniger M., Rad R. et al. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. *Cancer Res.* 2001; 61 (5): 1903–1909. PMID: 11280745.

12. Gerhard M., Lehn N., Neumayer N. et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96 (22): 12 778–12 783. DOI: 10.1073/pnas.96.22.12778.

13. Yu J., Leung W.K., Go M.Y.Y. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut*. 2002; 51 (4): 480–484. DOI: 10.1136/gut.51.4.480.

14. Zambon C.-F., Navaglia F., Basso D. et al. *Helicobacter pylori* babA2, *cagA*, and *sl vacA* genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56 (4): 287–291. DOI: 10.1136/jcp.56.4.287.

15. Lai C.-H., Kuo C.-H., Chen Y.-C. et al. High prevalence of *cagA*- and babA2-positive *Helicobacter pylori* clinical isolates in Taiwan. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (10): 3860–3862. DOI: 10.1128/JCM.40.10.3860-3862.2002.

16. Mizushima T., Sugiyama T., Komatsu Y. et al. Clinical relevance of the *babA2* genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (7): 2463–2465. DOI: 10.1128/JCM.39.7.2463-2465.2001.

17. Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Кучина Е.С. и др. Региональные генотипы *Helicobacter pylori* среди детей с гастроудоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан. *Мед. вестн. Юга России*. 2013; 2 (12): 94–97. [Nizhevich A.A., Akhmadeeva E.N., Kuchina E.S. et al. Regional genotypes of *Helicobacter pylori* in children with gastroduodenal pathology in the Republic of Bashkortostan. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2013; 2 (12): 94–97. (In Russ.)]

18. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастроудоденальных заболеваний у детей и подростков. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2007; 86 (5): 28–31. [Mishkina T.V., Aleksandrova V.A., Suvorov A.N. Influence of different *Helicobacter pylori* genotypes upon clinical, endoscopic and morphologic presentations of chronic gastroduodenal pathology in childhood and adolescence. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2007; 86 (5): 28–31. (In Russ.)]

19. Ляликова Ю.В., Мирошниченко В.А., Тищенко Н.М. и др. Распространённость генотипов *vacA* и *cagA Helicobacter pylori* у детей и взрослых города Владивостока. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2012; 4: 67–70. [Lyalikova Yu.V., Miroshnichenko V.A., Tishchenko N.M. et al. Prevalence of *vacA* and *cagA Helicobacter pylori* genotypes in children and adults of Vladivostok. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 4: 67–70. (In Russ.)]

20. Насыбуллина (Абузарова) Э.Р., Абдулхакков Р.А., Чернова О.А. и др. Распределение генотипов *H. pylori* среди пациентов с гастродуоденальной патологией. *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2004; (S1): 126–132. [Nasybullina (Abuzarova) E.R., Abdulkhakov R.A., Chernova O.A. et al. Prevalence of *H. pylori* genotypes among patients with gastroduodenal pathology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2004; (S1): 126–132. (In Russ.)]

21. Березняк Е.А., Сорокин В.М., Гончаров Е.К. и др. Генотипирование штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области. Материалы VIII Межгосударственной научно-практической конференции «Международные медико-санитарные правила и реализация глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями в государствах-участниках СНГ». Саратов. 2007; 176–177. [Bereznyak E.A., Sorokin V.M., Goncharov E.K. et al. *Genotipirovanie shtammov Helicobacter pylori, tsirkuliruyushchikh v Rostovskoy oblasti*. (Genotyping of *Helicobacter pylori* strains circulating over Rostov oblast') Materialy VIII Mezghosudarstvennoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Mezhdunarodnye mediko-sanitarnye pravila i realizatsiya global'noy strategii bor'by s infektsionnymi boleznyami v gosudarstvakh-uchastnikakh SNG». Saratov. 2007; 176–177. (In Russ.)]

22. Говорун В.М., Момыналиев К.Т., Смирнова О.В. и др. Современные подходы к молекулярной диагностике и типированию клинических изолятов *Helicobacter pylori* в России. *РЖГТК*. 2002; 12 (3): 57–65. [Govorun V.M., Momynaliev K.T., Smirnova O.V. et al. Modern approaches to molecular diagnosis and genotyping of clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Russia. *RZhGGK*. 2002; 12 (3): 57–65. (In Russ.)]

23. Miehle S., Kirsch C., Agha-Amiri K. et al. The *Helicobacter pylori vacA* s1, m1 genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int. J. Cancer*. 2000; 87 (3): 322–327. DOI: 10.1002/1097-0215(20000801)87:3<322::AID-IJC3>3.0.CO;2-M.

24. Налетов А.В. Влияние вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* на тяжесть течения хронической гастродуоденальной патологии в детском возрасте. *Сибирское мед. обозрение*. 2015; (3): 57–61. [Naletov A.V. Influence of virulent strains of *Helicobacter pylori* on the severity of chronic gastroduodenal pathology in childhood. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015; (3): 57–61. (In Russ.)]

25. Захарова Н.В., Симаненков В.И. *Диагностика и лечение Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний*. Учебное пособие. Изд. дом СПбМАПО. 2007; 54 с. [Zakharova N.V., Simanenkov V.I. *Diagnostika i lechenie Helicobacter pylori-assotsiirovannykh zabolevaniy*. Uchebnoe posobie. (Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*-related diseases. Study guide.) Izd. dom SPbMAPO. 2007; 54 p. (In Russ.)]