

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-298>

## Детерминанты вирулентности и генотипы клинических изолятов *Helicobacter pylori*

Сварваль А.В., Старкова Д.А.<sup>✉</sup>, Ферман Р.С.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Введение.** *Helicobacter pylori* — основной возбудитель гастродуоденальных заболеваний человека, развитие и степень тяжести которых зависят от вирулентности штаммов *H. pylori*.

**Цель** — выявление детерминант вирулентности и сравнительный анализ генотипов *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

**Материалы и методы.** Изучены 53 штамма *H. pylori*, выделенные в Санкт-Петербурге от пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями: 34 — с ХГ, 19 — с ЯБДК. Стандартным методом ПЦР определены генетические детерминанты вирулентности *cagA*, *iceA*, *vacA* и генотипы *H. pylori* у пациентов с ХГ и ЯБДК.

**Результаты.** Ген *cagA* обнаружен у 64,1% штаммов *H. pylori*. У пациентов с ХГ и ЯБДК доля *cagA*+ штаммов *H. pylori* составляла 55,8 и 78,9 соответственно ( $p > 0,05$ ). Аллельный вариант *iceA1* *H. pylori* выявлен у 47,4% пациентов с ЯБДК, *iceA2* — у 47,1% пациентов с ХГ ( $p > 0,05$ ); аллель *vacAs1* доминировал у штаммов, выделенных от больных ЯБДК (94,7% против 70,6% при ХГ;  $p < 0,05$ ). Существенной разницы в распределении аллельных вариантов *m1* и *m2* гена *vacA* *H. pylori* между группами пациентов не выявлено. Доля штаммов *H. pylori* генотипа *s1/m2* у пациентов с ЯБДК (52,6%) значительно превышала таковую у пациентов с ХГ (20,6%);  $p = 0,02$ . Все *cagA*+ штаммы являлись носителями аллеля *vacAs1*. Подавляющее большинство штаммов (10 из 11) генотипа *cagA*-/*vacAs2* выделены от больных ХГ.

**Заключение.** Установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариантов *vacAs1* и *vacAs2*, а также генотипов *vacA s1/m2* и *vacA s2/m2* возбудителя с тяжестью клинических проявлений инфекции *H. pylori*. Генотипы *vacAs1* и *vacA s1/m2* возбудителя ассоциированы с язвой двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, *cagA*, *iceA*, *vacA*, генотипирование, гены вирулентности, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СПбНИИЭМ им. Пастера (протокол № 50/04-2019 от 22.06.2020).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Ольге Викторовне Нарвской за ценные замечания и оказанную помощь при написании статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Сварваль А.В., Старкова Д.А., Ферман Р.С. Детерминанты вирулентности и генотипы клинических изолятов *Helicobacter pylori*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(6):692–700.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-298>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-298>

## Virulence determinants and genotypes of *Helicobacter pylori* clinical isolates

Alena V. Svarval, Daria A. Starkova<sup>✉</sup>, Raisa S. Ferman

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Background.** *H. pylori* is the principal causative agent of gastroduodenal disorders in humans. The development and severity of lesions in infected individuals depend on the virulence of *H. pylori* strains.

**Aims:** Detection of virulence determinants and comparative analysis of *H. pylori* genotypes in patients with chronic gastritis (CG) and duodenal ulcer (DU).

**Materials and methods.** The 53 *H. pylori* strains were isolated in St. Petersburg from patients with CG ( $n = 34$ ) and DU ( $n = 19$ ). The genetic determinants of virulence *cagA*, *iceA*, *vacA* and *H. pylori* genotypes in patients with CG and UC were determined using the standard PCR method.

**Results.** The *cagA* gene was found in 64.1% of *H. pylori* strains. The proportions of *cagA*<sup>+</sup> isolates from patients with CG and DU was 55.8% (15/34) and 78.9% (15/19), respectively ( $p > 0.05$ ). The *iceA1* allele of *H. pylori* was detected in 47.4% of patients with DU, the *iceA2* — in 47.1% of patients with CG ( $p > 0.05$ ). The *vacAs1* allele was significantly dominant in patients with DU — 94.7% versus 70.6% in CG ( $p < 0.05$ ). No significant difference in *vacA* m1 and m2 alleles was found in *H. pylori* from different groups of patients ( $p > 0.05$ ). All *cagA*<sup>+</sup> strains were carriers of the *vacA* s1 allele. The vast majority of strains (10 out of 11) of the *cagA*<sup>-</sup>/*vacAs2* genotype were isolated from patients with CG.

**Conclusion.** The significant association between *vacAs1*, *vacAs2* allelic variants, as well as *vacA* s1/m2, *vacA* s2/m2 genotypes of the pathogen and severity of clinical manifestations of *H. pylori* infection has been established in our study. The *vacAs1* and *vacA* s1/m2 genotypes of the pathogen are associated with duodenal ulcer.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, *cagA*, *iceA*, *vacA*, virulence determinant, genotyping, chronic gastritis, duodenal ulcer

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg Pasteur Institute (protocol No. 50/04-2019, June 22, 2020).

**Acknowledgement.** Authors thank Dr. Olga Narvskaya for help with writing assistance, technical editing and proofreading.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Svarval A.V., Starkova D.A., Ferman R.S. Virulence determinants and genotypes of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(6):692–700.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-298>

## Введение

*Helicobacter pylori* — микроаэрофильные грамотрицательные бактерии спиралевидной формы, которые являются основными возбудителями гастродуоденальных заболеваний человека (хронический гастрит, пептическая язва, аденокарцинома, лимфома желудка). Развитие и степень тяжести поражений у инфицированных лиц зависят от вирулентности штаммов *H. pylori*, факторов окружающей среды и восприимчивости организма-хозяина [1].

Многочисленные факторы вирулентности обеспечивают адаптацию *H. pylori* к агрессивным условиям среды обитания, способствуя выживанию и размножению в организме хозяина. Описаны гены, ассоциированные с вирулентностью *H. pylori*, которые играют ключевую роль в развитии инфекционного процесса [1, 2].

Основной детерминантой вирулентности *H. pylori* является остров патогенности *cagPAI* (*Cytotoxin-associated Antigen Pathogenesis Island*) — протяжённый участок генома (40 kb), включающий семейство генов *cag* (более 30). Гены *cagPAI* кодируют белки системы секреции IV типа, которые обеспечивают транспорт иммуногенного белка *CagA* в эпителиоциты слизистой оболочки желудка, где он подвергается фосфорилированию протеинкиназами. Это приводит к морфологическим изменениям

эпителиальных клеток, стимулируя развитие таких патологических процессов, как язвообразование и рак желудка [2]. Ген *cagA* является маркером присутствия *cagPAI* и обнаружен в геноме 25–99% штаммов *H. pylori* в зависимости от их географического происхождения [3].

Полагают, что ген *iceA* (*Induced by Contact with Epithelium*) также может служить «маркером» патогенности *H. pylori*. Ген *iceA* имеет 2 аллельных варианта: *iceA1* и *iceA2*. Экспрессия гена *iceA* активируется при контакте *H. pylori* с эпителиоцитами человека. По данным ряда авторов, генотип *iceA1* стимулирует адгезию к эпителиальным клеткам желудка и связан с повышенным уровнем индукции интерлейкина-8, стимулируя развитие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) [4].

Ген *vacA* (*Vacuolating-Associated Cytotoxin*) присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori* и кодирует цитотоксин (~140 кД), индуцирующий вакуолизацию эпителиальных клеток желудка, что в конечном счёте приводит к их апоптозу [5]. Установлено, что цитотоксичность белка связана с мозаичностью структуры гена *vacA* (s-, m-, i-регионы) [6]. Рядом зарубежных авторов выявлена зависимость между генотипом и вирулентностью возбудителя: штаммы *H. pylori* генотипа s1/m1 обладают наибольшей цитотоксической активностью белка — продукта *vacA* — по сравнению со штам-

мами генотипа s2/m2, а коэкспрессия генов *cagA* и *vacA* генотипа s1/m1 способствует прогрессированию язвенной болезни и карциномы желудка [7]. В российской литературе имеется ограниченное число публикаций, посвящённых изучению генетического разнообразия *H. pylori* в России.

**Целью** настоящего исследования являлось выявление детерминант вирулентности и сравнительный анализ генотипов *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) и ЯБДК.

### Материалы и методы

Изучены 53 штамма *H. pylori*, выделенные от 34 взрослых пациентов с ХГ и 19 пациентов с ЯБДК за 2014–2019 гг. в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Исследуемая группа включала 28 (52,8%) женщин и 25 (47,2%) мужчин в возрасте 17–88 лет (средний возраст 44 года). Исследование одобрено независимым локальным этическим комитетом СПбНИИЭМ им. Пастера (протокол № 50/04-2019 от 22.06.2020).

Бактериологическому исследованию подлежали биоптаты слизистой оболочки антрального отдела желудка, которые были взяты во время эндоскопии в асептических условиях. Биопсийный материал помещали в пробирку типа «эппендорф» с тиоглектолевой средой для контроля стерильности. Культивирование *H. pylori* осуществляли на селективной среде на основе Колумбийского агара (с добавлением 5–7% дефибринированной лошадиной крови и 1% раствора IsoVitalex) при 37°C. Посевы инкубировали в микроаэрофильных условиях (содержание кислорода ~5%) с использованием анаэроостатов системы «GasPak 100». Для создания микроаэробной атмосферы использовали газогенерирующие пакеты. Видимый рост культур бактерий наблюдали в течение 5–7 дней. Для пер-

вичной идентификации мазки культур окрашивали по Граму. Видовую идентификацию клинических изолятов проводили с использованием биохимических тестов (уреазный, каталазный, оксидазный). При положительном результате 3 тестов культуру идентифицировали как *H. pylori*.

Хромосомную ДНК из чистых культур *H. pylori* выделяли с помощью набора «Хеликопол II» (НПФ «Литех») и использовали для постановки ПЦР с целью детекции гена *cagA* и типирования генов *vacA* и *iceA*. Амплификацию осуществляли в термоциклере «Bio-Rad C1000 Thermal Cycler» («Bio-Rad»). Нуклеотидные последовательности праймеров, температура отжига и характеристика продуктов амплификации приведены в **табл. 1**. Условия проведения ПЦР: 95°C — 3 мин; 35 циклов: 94°C — 35 с, температура отжига — 35 с, 72°C — 45 с; 72°C — 5 мин. Продукты ПЦР разделяли в 2% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Длину продуктов амплификации определяли с использованием маркеров молекулярной массы 50 bp и 100 bp DNA Ladder (ООО «Интерлабсервис»). Результаты визуализировали с помощью системы документации гелей «GelDoc» («BioRad»).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «SPSS Statistics v. 12» («StatSoft Inc.») и ресурса «Медицинская статистика»<sup>1</sup>, вычисляя значения критерия  $\chi^2$  Пирсона и отношения шансов (ОШ) с помощью четырехпольных таблиц. Различия между группами считали статистически значимыми при 95% доверительном интервале (ДИ) и  $p < 0,05$ .

### Результаты

В результате культивирования образцов исследуемого материала на селективной среде в течение 7 дней при 37°C в микроаэрофильных условиях был получен видимый рост гладких, круглых, прозрач-

**Таблица 1.** Праймеры, используемые для ПЦР-детекции гена *cagA* и типирования генов *iceA* и *vacA*

**Table 1.** Oligonucleotide primers used in PCR detection of *cagA* gene and typing *iceA* и *vacA* genes

Гены Genes	Наименование праймеров Primer designation	Последовательности праймеров Primer sequence	Температура отжига праймеров, °C Annealing temperature, °C	Длина ПЦР продукта, п.н. Size and location of PCR product, bp	Ссылка Reference
<i>iceA1</i>	iceA1F iceA1R	GTGTTTTTAACCAAAGTATC CTATAGCCACTYTCCTTGCA	43	247	[10]
<i>iceA2</i>	iceA2F iceA2R	GTTGGGTATATCACAATTTAT TTRCCCTATTTTCTAGTAGGT	45	229/334	[10]
<i>cagA</i>	CagA_F CagA_R	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG CTGCAAAAGATTGTTTGCCAGA	56	349	[8]
<i>vacA s1/s2</i>	VAI-F VAI-R	ATGGAAATACAACAACACAC CTGCTTGAATGCGCCAAAC	53	259/286	[6]
<i>vacA m1/m2</i>	VAG-F VAG-R	CAATCTGTCCAATCAAGCGAG GCGTCAAAATAATTCCAAGG	52	570/645	[9]

ных колоний бактерий. При окраске по Граму обнаружены грамотрицательные палочки изогнутой формы. Положительные результаты биохимических тестов (каталаза/уреаза/цитохромоксидаза) позволили отнести 53 культуры бактерий к виду *H. pylori*.

Исследование образцов ДНК выявило неоднородность штаммов *H. pylori* данной выборки. Присутствие гена *cagA*, а также распределение аллельных вариантов генов *iceA* и *vacA* у клинических изолятов *H. pylori*, полученных от двух групп больных, представлено в **табл. 2**. Ген *cagA* был обнаружен у 64,1% (34 из 53) клинических изолятов. Анализ распределения *cagA*-позитивных штаммов *H. pylori* не выявил статистически значимых различий между группами пациентов с ХГ и ЯБДК (ОШ 2,96 [0,81–10,80];  $p > 0,05$ ).

Гены *iceA* и *vacA* в различных аллельных вариантах выявлены у всех штаммов *H. pylori* (табл. 2). Доли аллельных вариантов *iceA1* и *iceA2* штаммов *H. pylori* различались у пациентов с ХГ и ЯБДК: аллельный вариант *iceA1* штаммов *H. pylori* преобладал у пациентов с ЯБДК (47,4%), тогда как *iceA2* — у пациентов с ХГ (47,1%). Однако данное различие было статистически не значимо ( $p > 0,05$ ). В 9 (17%) случаях обнаружены смешанные варианты гена *iceA* штаммов возбудителя, которые характеризовались присутствием как *A1*, так и *A2* аллелей.

Среди аллелей гена *vacA* штаммов *H. pylori* доминировал *s1* (79,2%). Как видно из табл. 2, доли аллеля *vacAs1* существенно различались у штаммов, выделенных от больных ХГ и ЯБДК: 70,6 и 94,7% соответственно (критерий  $\chi^2$  4,32 превышал критическое значение 3,84; уровень значимости данной связи  $p < 0,05$ ). Напротив, аллель *vacAs2* *H. pylori* преобладал в группе больных ХГ ( $p = 0,04$ ). Существенной разницы в распределении вариантов

*m1* и *m2* гена *vacA* *H. pylori* между группами пациентов не выявлено ( $p = 0,58$ ).

Аллельные варианты *s* и *m* гена *vacA* группировались в три генотипа: *s1/m1*, *s1/m2* и *s2/m2*. Редкий генотип *vacA s2/m1* в нашем исследовании не обнаружен. Все штаммы аллеля *vacAs2* являлись носителями аллеля *m2* в обеих группах пациентов, однако статистически значимо были ассоциированы с ХГ ( $p = 0,04$ ; табл. 2). Доля штаммов *H. pylori* генотипа *s1/m2* у пациентов с ЯБДК (52,6%) значимо превышала таковую у пациентов с ХГ (20,6%);  $p = 0,02$ . Наблюдаемая зависимость являлась статистически значимой (ОШ = 4,29 [1,26–14,60];  $p < 0,05$ ).

Анализ сочетаний генов *vacA*, *cagA* и *iceA* позволил выявить взаимосвязь между статусом *cagA+* и аллельным вариантом *s1* гена *vacA* у клинических изолятов *H. pylori*: все *cagA*-позитивные штаммы являлись носителями аллеля *vacAs1*, тогда как ни один штамм аллеля *s2* *cagA*-позитивным не был (табл. 3). При этом доля штаммов генотипа *cagA+/vacAs1* *H. pylori* у больных ЯБДК составляла 78,9% (15 из 19) против 55,9% (19 из 34) у больных ХГ ( $p = 0,09$ ). Подавляющее большинство штаммов (10 из 11) генотипа *cagA-/vacAs2* выделены от больных ХГ.

Ассоциации генотипов *iceA1* и *iceA2* с присутствием гена *cagA* и/или аллельными вариантами гена *vacA* не выявлено (табл. 3).

Суммарные результаты генотипирования по трем детерминантам вирулентности *cagA*, *iceA* и *vacA* в настоящем исследовании позволили выявить 14 вариантов профилей (комбинированных генотипов) у 53 штаммов *H. pylori* (табл. 4). Среди вариантов преобладали генотипы *cagA+/iceA2/vacAs1/m1* и *cagA+/iceA1/vacAs1/m1*, которые объединяли 9 (17%) и 8 (15%) штаммов соответственно. Осталь-

**Таблица 2.** Генотипы штаммов *H. pylori* при различных формах инфекции  
**Table 2.** *H. pylori* genotypes distribution in patients with different forms of infection

Гены и генотипы Genes and genotypes	ХГ, n (%)   CG, n (%) (n = 34)	ЯБДК, n (%)   DU, n (%) (n = 19)	$\chi^2$	$p$	ОШ   OR	95% ДИ   95% CI
<i>cagA</i> +	19 (55,8)	15 (78,9)	2,82	0,09	2,96	0,81–10,80
<i>iceA1</i>	12 (35,3)	9 (47,4)	0,74	0,39	1,65	0,52–5,17
<i>iceA2</i>	16 (47,1)	7 (36,8)	0,52	0,47	0,66	0,21–2,07
<i>iceA1A2</i>	6 (17,6)	3 (15,8)	0,04*	0,83	0,87	0,19–3,99
<i>vacAs1</i>	24 (70,6)	18 (94,7)	4,32	0,04	7,50	0,88–64,04
<i>vacAs2</i>	10 (29,4)	1 (5,3)	4,32	0,04	0,13	0,02–1,14
<i>vacAm1</i>	17 (50,0)	8 (42,1)	0,30	0,58	0,73	0,23–2,26
<i>vacAm2</i>	17 (50,0)	11 (57,9)	0,30	0,58	1,38	0,44–4,27
<i>vacA s1/m1</i>	17 (50,0)	8 (42,1)	0,30	0,58	0,73	0,23–2,26
<i>vacA s1/m2</i>	7 (20,6)	10 (52,6)	5,74	0,02	4,29	1,26–14,60
<i>vacA s2/m2</i>	10 (29,4)	1 (5,3)	4,32	0,04	0,13	0,02–1,14

**Примечание.** \*С учётом поправки Йейтса.  
**Note.** \*With the Yates's correction.

**Таблица 3.** Аллельные варианты генов *vacA* и *iceA* у *cagA*<sup>+</sup> и *cagA*<sup>-</sup> штаммов *H. pylori*, *n***Table 3.** Allelic variants of the *vacA* and *iceA* genes in *cagA*<sup>+</sup> and *cagA*<sup>-</sup> *H. pylori* strains, *n*

Генотипы Genotypes	<i>cagA</i> <sup>+</sup> ( <i>n</i> = 34)	<i>cagA</i> <sup>-</sup> ( <i>n</i> = 19)
<i>vacAs1</i>	34	8
<i>vacAs2</i>	–	11
<i>vacAm1</i>	20	5
<i>vacAm2</i>	14	14
<i>vacA s1/m1</i>	20	5
<i>vacA s1/m2</i>	14	3
<i>vacA s2/m2</i>	–	11
<i>iceA1</i>	14	7
<i>iceA2</i>	14	9
<i>ice A1A2</i>	6	3

ные генотипы были представлены группами от 1 до 6 штаммов. Таким образом, явно доминирующего комбинированного генотипа в нашем исследовании не выявлено.

### Обсуждение

Ген *cagA*, являясь наиболее информативной детерминантой вирулентности, широко используется для генотипирования *H. pylori*. Гетерогенность клинических изолятов *H. pylori* в разных странах обусловлена этническими, социоэкономическими и экологическими особенностями. Так, многочисленные исследования, проведённые в странах Европы и США, показали, что *CagA*-продуцирующие штаммы *H. pylori* более вирулентны, нежели

*CagA*-негативные, и вызывают тяжёлые поражения желудочно-кишечного тракта человека: от больных с пептической язвой и раком желудка *cagA*-позитивные штаммы выделяли в 80–100% случаев [11, 12]. Известно, что практически все штаммы восточноазиатской популяции являются носителями гена *cagA* независимо от степени тяжести инфекционного процесса [13, 14].

В российской литературе имеется ограниченное число публикаций, посвящённых генетическому разнообразию *H. pylori*, причём сведения о роли различных генотипов в развитии гастродуоденальной патологии противоречивы. Согласно результатам исследований, проведённых в Москве [15], ген *cagA* был обнаружен у 100% клинических изолятов *H. pylori*, тогда как в Ярославле — территориально близком городе — доля *cagA*<sup>+</sup> штаммов составляла лишь 43% [16]. В городах южного региона — Астрахани и Ростове — *cagA*<sup>+</sup> штаммы выявлены в 71 и 81% случаев соответственно [17, 18]. В нашем исследовании ген вирулентности *cagA* был обнаружен у 64,1% клинических изолятов. Несмотря на преобладание штаммов *cagA*<sup>+</sup> у больных ЯБДК (78,9% против 55,8% с ХГ), статистически значимых различий между группами пациентов не выявлено. Полученные результаты указывают на роль белка *CagA* как фактора вирулентности возбудителя, однако вместе с тем свидетельствуют о необходимости проведения масштабной оценки перспективности гена *cagA* в качестве генетического маркера тяжести поражений при инфекции *H. pylori*.

Роль гена *iceA* *H. pylori* в развитии гастродуоденальной инфекции до сих пор не определена, а данные, полученные в разных странах, противопо-

**Таблица 4.** Комбинированные генотипы штаммов *H. pylori* при различных формах инфекции, *n* (%)**Table 4.** Combined genotypes of *H. pylori* strains in different forms of infection, *n* (%)

Комбинированные генотипы <i>H. pylori</i> Combined genotypes	ХГ   CG ( <i>n</i> = 34)	ЯБДК   DU ( <i>n</i> = 19)	Всего   Total ( <i>n</i> = 53)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA1</i> / <i>vacA s1/m1</i>	1 (2,9)	–	1 (1,9)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA1</i> / <i>vacA s1/m2</i>	–	1 (5,3)	1 (1,9)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA1</i> / <i>vacA s2/m2</i>	4 (11,8)	1 (5,3)	5 (9,4)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA1A2</i> / <i>vacA s1/m1</i>	2 (5,9)	–	2 (3,8)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA1A2</i> / <i>vacA s2/m2</i>	1 (2,9)	–	1 (1,9)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA2</i> / <i>vacA s1/m1</i>	1 (2,9)	1 (5,3)	2 (3,8)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA2</i> / <i>vacA s1/m2</i>	1 (2,9)	1 (5,3)	2 (3,8)
<i>cagA</i> <sup>-</sup> / <i>iceA2</i> / <i>vacA s2/m2</i>	5 (14,7)	–	5 (9,4)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA1</i> / <i>vacA s1/m1</i>	5 (14,7)	3 (15,8)	8 (15,1)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA1</i> / <i>vacA s1/m2</i>	2 (5,9)	4 (21,1)	6 (11,3)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA1A2</i> / <i>vacA s1/m1</i>	3 (8,8)	–	3 (5,7)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA1A2</i> / <i>vacA s1/m2</i>	–	3 (15,8)	3 (5,7)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA2</i> / <i>vacA s1/m1</i>	5 (14,7)	4 (21,1)	9 (16,9)
<i>cagA</i> <sup>+</sup> / <i>iceA2</i> / <i>vacA s1/m2</i>	4 (11,8)	1 (5,3)	5 (9,4)

речивы. Принято считать, что генотип *iceA1* является «маркером» язвенного поражения гастродуоденальной системы. Исследования, проведённые в Нидерландах [10], Египте [19] и Китае [20], демонстрируют связь генотипа *iceA1* *H. pylori* не только с язвенной болезнью, но и раком желудка. Однако в ряде других исследований (США, Колумбия, Япония, Корея, Болгария, Таиланд, Португалия) сообщается об отсутствии ассоциации *iceA1* с тяжестью клинических проявлений инфекции *H. pylori* [9, 12, 13, 20, 22]. В разных регионах России выявляют в среднем от 46% (Москва) до 60% (Казань, Ростов-на-Дону) штаммов *H. pylori* генотипа *iceA1* [15, 17, 23]. Ряд авторов указывают на характерный для российских регионов высокий уровень встречаемости смешанных генотипов *iceA1A2* (20–40%), что может свидетельствовать о присутствии в организме человека нескольких штаммов микроорганизма. Более того, К. Момуналиев и соавт. сообщают об отсутствии выявляемости генотипа *iceA2* у клинических изолятов *H. pylori* (только в составе смешанного генотипа *iceA1A2*) [24].

Несмотря на то что в нашем исследовании генотип *iceA1* штаммов *H. pylori* преобладал у пациентов с ЯБДК (47,4%), а генотип *iceA2* — у пациентов с ХГ (47,1%), статистически значимой разницы между группами не выявлено. Возможно, одной из причин являлось наличие смешанных вариантов *iceA1A2* (17%), которые могут скрывать потенциальную связь между генотипами *iceA* возбудителя и клиническими проявлениями инфекции *H. pylori*. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности использования аллелей гена *iceA* в качестве генетических маркеров тяжести инфекции *H. pylori*.

Разнообразие аллельных вариантов s- и m-областей гена *vacA* обуславливает разную степень цитотоксической активности кодируемого ими белка, которая определяет тяжесть поражений при инфекции *H. pylori* [5, 6].

В нашем исследовании среди аллелей гена *vacA* штаммов *H. pylori* доминировал s1 (79,2%), что согласуется с результатами исследований, проведённых в Москве, Ростове-на-Дону, Казани [15, 17, 23]. Нами также установлено, что штаммы *H. pylori* генотипа *vacAs1* статистически значимо ассоциированы с ЯБДК (лишь 1 из 19 штаммов относился к альтернативному аллелю *vacAs2*). Таким образом, тяжесть поражения зависела от присутствия аллеля *vacAs1*.

Вопреки распространённому мнению о роли генотипа *vacA* s1/m1 *H. pylori* в развитии язвенной болезни, в нашем исследовании значимых различий в распределении штаммов данного генотипа возбудителя между группами пациентов не выявлено. Напротив, доля штаммов *H. pylori* генотипа s1/m2 у пациентов с ЯБДК значимо пре-

вышала таковую у пациентов с ХГ ( $p = 0,02$ ). Таким образом, штаммы *H. pylori* генотипа s1/m2 достоверно чаще встречаются в группе ЯБДК. Полученные данные согласуются с исследованиями в Китае [20], Иране [25], Тунисе [26], Бразилии [27], Тайване [28] и Турции [29]. Генотип *vacA* s2/m2 *H. pylori* встречался преимущественно у больных ХГ ( $p = 0,04$ ), что не противоречит общепринятому мнению об отсутствии цитотоксической активности штаммов *H. pylori* генотипа s2/m2.

Анализ комбинированных генов *vacA*, *cagA* и *iceA* позволил выявить взаимосвязь между статусом *cagA+* и аллельным вариантом s1 гена *vacA*. Кроме того, доля штаммов генотипа *cagA+/vacAs1* *H. pylori* у больных ЯБДК составляла 78,9%, тогда как подавляющее большинство штаммов (90,9%) генотипа *cagA-/vacAs2* были выделены от больных ХГ. Полученные данные согласуются с представлением об ассоциации генотипа *cagA+/vacAs1* штаммов с риском развития язвенной болезни, тогда как штаммы *cagA-/vacAs2* считаются менее вирулентными и редко связаны с прогрессирующим течением инфекции *H. pylori* [10, 11, 22, 30].

## Заключение

Анализ генетического полиморфизма клинических штаммов *H. pylori* выявил неоднородность популяции возбудителя хеликобактериоза в Санкт-Петербурге. Показано, что частота встречаемости генов *cagA*, *iceA* и *vacA*, а также их комбинированных генотипов различается у штаммов *H. pylori*, выделенных от больных ХГ и ЯБДК. Установлена статистически значимая ассоциация аллельных вариантов *vacAs1* и *vacAs2*, а также генотипов *vacA* s1/m2 и *vacA* s2/m2 возбудителя с клиническими проявлениями инфекции *H. pylori*. Генотипы *vacAs1* и *vacA* s1/m2 возбудителя ассоциированы с ЯБДК. Полученные результаты вносят существенный вклад в характеристику глобальной популяции данного возбудителя, а также свидетельствуют о необходимости поиска надёжных генетических маркеров клинических проявлений инфекции *H. pylori*.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. de Brito B.B., da Silva F.A.F., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L.C., Sampaio M.M., et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(37): 5578–89. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
2. Nejati S., Karkhah A., Darvish H., Validi M., Ebrahimpour S., Nouri H.R. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016>
3. Covacci A., Telford J.L., Del Giudice G., Parsonnet J., Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science.* 1999; 284(5418): 1328–33. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1328>

4. Whitmire J.M., Merrell D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1149: 173–94. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_365](https://doi.org/10.1007/5584_2019_365)
5. Foegeding N.J., Caston R.R., McClain M.S., Ohi M.D., Cover T.L. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(6): E173. <https://doi.org/10.3390/toxins8060173>
6. Atherton J.C., Cao P., Peek R.M.Jr., Tummuru M.K., Blaser M.J., Cover T.L. 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): 17771–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17771>
7. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Mégraud F., Pena S., Midolo P., Queiroz D.M., et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.* 1999; 116(4): 823–30. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70065-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70065-x)
8. Tummuru M.K., Cover T.L., Blaser M.J. Cloning and expression of a high-molecular mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect. Immun.* 1993; 61(5): 1799–809. <https://doi.org/10.1128/iai.61.5.1799-1809.1993>
9. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez O., Kim J.G., Kashima K., Graham D.Y. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37(7): 2274–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.7.2274-2279.1999>
10. van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Plaisier A., Schneeberger P., de Boer W., et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.* 1998; 115(1): 58–66. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70365-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70365-8)
11. Miehlke S., Kirsch C., Agha-Amiri K., Günther T., Lehn N., Malfertheiner P., et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int. J. Cancer.* 2000; 87(3): 322–7.
12. Podzorski R.P., Podzorski D.S., Wuerth A., Tolia V. Analysis of the vacA, cagA, cagE, iceA, and babA2 genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 46(2): 83–8. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(03)00034-8)
13. Perng C.L., Lin H.J., Sun I.C., Tseng G.Y. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA status in Taiwanese patients with peptic ulcer and gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18(11): 1244–9. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03214.x>
14. Uchida T., Miftahussurur M., Pittayanon R., Vilaichone R.K., Wisedopas N., Ratanachu-Ek T., et al. *Helicobacter pylori* infection in Thailand: a nationwide study of the CagA phenotype. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0136775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136775>
15. Говорун В.М., Момыналиев К.Т., Смирнова О.В., Чельшева В.В., Кудрявцева Л.В., Сергиенко В.И. и др. Современные подходы к молекулярной диагностике и типированию клинических изолятов *Helicobacter pylori* в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002; 12(3): 57–65.
16. Спивак Е.М., Левит Р.М., Кузьмина Г.В., Деменчук М.Ю. Влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта детей с хроническим гастритом. *Бактериология.* 2017; 2(4): 25–9. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-4-25-29>
17. Березняк Е.А., Сорокин В.М., Карпова И.О., Ступина Н.А., Терентьев А.Н. Особенности генотипов штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2013; (4): 30–3.
18. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопоьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов *Helicobacter pylori* в Ростовской и Астраханской области. *Медицинский вестник Юга России.* 2018; 9(4):81–6. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86>
19. Abu-Taleb A.M.F., Abdelattef R.S., Abdel-Hady A.A., Omran F.H., El-Korashi L.A., Abdel-Aziz El-Hady H., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases. *Int. J. Microbiol.* 2018; 2018: 4809093. <https://doi.org/10.1155/2018/4809093>
20. Wei G.C., Chen J., Liu A.Y., Zhang M., Liu X.J., Liu D., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA and iceA genotypes and correlation with clinical outcome. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4(6): 1039–44. <https://doi.org/10.3892/etm.2012>
21. Boyanova L., Yordanov D., Gergova G., Markovska R., Mitov I. Association of iceA and babA genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2010; 98(3): 343–50. <https://doi.org/10.1007/s10482-010-9448-y>
22. Almeida N., Donato M.M., Romãozinho J.M., Luxo C., Cardoso O., Cipriano M.A., et al. Correlation of *Helicobacter pylori* genotypes with gastric histopathology in the central region of a South-European country. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(1): 74–85. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3319-8>
23. Ахтереева А.Р., Давидюк Ю.Н., Файзуллина Р.А., Ивановская К.А., Сафин А.Г., Сафина Д.Д. и др. Распространённость генотипов *Helicobacter pylori* у пациентов с гастродуоденальной патологией в Казани. *Казанский медицинский журнал.* 2017; (5): 723–8. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-723>
24. Momynaliev K., Smirnova O., Kudryavtseva L., Govorun V. *Helicobacter pylori* genotypes in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22(9): 573–4. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0987-2>
25. Keikha M., Ali-Hassanzadeh M., Karbalaee M. Association of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 266. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01406-9>
26. Ben Mansour K., Fendri C., Zribi M., Masmoudi A., Labbene M., Fillali A., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2010; 9: 10. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-10>
27. Ribeiro M.L., Godoy A.P., Benvenço Y.H., Mendonça S., Pedrazzoli J. Jr. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 36(3): 181–5. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00029-4](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00029-4)
28. Lin H.J., Perng C.L., Lo W.C., Wu C.W., Tseng G.Y., Li A.F., et al. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA genotypes in patients with gastric cancer in Taiwan. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10(17): 2493–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i17.2493>
29. Erzincin Y., Koksall V., Altun S., Dobrucali A., Aslan M., Erdamar S., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter.* 2006; 11(6): 574–80. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00461.x>
30. Marie M.A. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27(2): 190–3. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.2.190>

## REFERENCES

1. de Brito B.B., da Silva F.A.F., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L.C., Sampaio M.M., et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(37): 5578–89. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>

2. Nejati S., Karkhah A., Darvish H., Validi M., Ebrahimpour S., Nouri H.R. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016>
3. Covacci A., Telford J.L., Del Giudice G., Parsonnet J., Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science.* 1999; 284(5418): 1328–33. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1328>
4. Whitmire J.M., Merrell D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1149: 173–94. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_365](https://doi.org/10.1007/5584_2019_365)
5. Foegeding N.J., Caston R.R., McClain M.S., Ohi M.D., Cover T.L. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. *Toxins (Basel).* 2016; 8(6): E173. <https://doi.org/10.3390/toxins8060173>
6. Atherton J.C., Cao P., Peek R.M.Jr., Tummuru M.K., Blaser M.J., Cover T.L. 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): 17771–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17771>
7. Van Doorn L.J., Figueiredo C., Mégraud F., Pena S., Midolo P., Queiroz D.M., et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.* 1999; 116(4): 823–30. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70065-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70065-x)
8. Tumuru M.K., Cover T.L., Blaser M.J. Cloning and expression of a high-molecular mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect. Immun.* 1993; 61(5): 1799–809. <https://doi.org/10.1128/iai.61.5.1799-1809.1993>
9. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez O., Kim J.G., Kashima K., Graham D.Y. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37(7): 2274–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.7.2274-2279.1999>
10. van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R., Plaisier A., Schneeberger P., de Boer W., et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol.* 1998; 115(1): 58–66. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70365-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70365-8)
11. Miehke S., Kirsch C., Agha-Amiri K., Günther T., Lehn N., Malfertheiner P., et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int. J. Cancer.* 2000; 87(3): 322–7.
12. Podzorski R.P., Podzorski D.S., Wuerth A., Tolia V. Analysis of the vacA, cagA, cagE, iceA, and babA2 genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 46(2): 83–8. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(03)00034-8)
13. Perng C.L., Lin H.J., Sun I.C., Tseng G.Y. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA status in Taiwanese patients with peptic ulcer and gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18(11): 1244–9. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03214.x>
14. Uchida T., Miftahussurur M., Pittayanon R., Vilaichone R.K., Wisedopas N., Ratanachu-Ek T., et al. *Helicobacter pylori* infection in thailand: a nationwide study of the CagA phenotype. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0136775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136775>
15. Govorun V.M., Momynaliev K.T., Smirnova O.V., Chelysheva V.V., Kudryavtseva L.V., Sergienko V.I., et al. The modern approaches to molecular diagnostics and identification of *Helicobacter pylori* clinical isolates in Russia. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2002; 12(3): 57–65. (in Russian)
16. Spivak E.M., Levit R.M., Kuz'mina G.V., Demenchuk M.Yu. Influence of genetic characteristics of *Helicobacter pylori* on pathomorphology of gastric mucosa in young persons with chronic gastritis. *Bakteriologiya.* 2017; 2(4): 25–9. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-4-25-29> (in Russian)
17. Bereznyak E.A., Sorokin V.M., Karpova I.O., Stupina N.A., Terent'ev A.N. Genotype peculiarities of regional *Helicobacter pylori* strains from the Rostov district. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2013; (4): 30–3. (in Russian)
18. Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodop'yanov A.S., Golubkina E.V., Bereznyak E.A. Comparative analysis of genotypes of *Helicobacter pylori* strains in the Rostov and Astrakhan regions. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii.* 2018; 9(4):81–6. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-4-81-86> (in Russian)
19. Abu-Taleb A.M.F., Abdelattef R.S., Abdel-Hady A.A., Omran F.H., El-Korashi L.A., Abdel-Aziz El-Hady H., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases. *Int. J. Microbiol.* 2018; 2018: 4809093. <https://doi.org/10.1155/2018/4809093>
20. Wei G.C., Chen J., Liu A.Y., Zhang M., Liu X.J., Liu D., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA and iceA genotypes and correlation with clinical outcome. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4(6): 1039–44. <https://doi.org/10.3892/etm.2012>
21. Boyanova L., Yordanov D., Gergova G., Markovska R., Mitov I. Association of iceA and babA genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patient and strain characteristics. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2010; 98(3): 343–50. <https://doi.org/10.1007/s10482-010-9448-y>
22. Almeida N., Donato M.M., Romãozinho J.M., Luxo C., Cardoso O., Cipriano M.A., et al. Correlation of *Helicobacter pylori* genotypes with gastric histopathology in the central region of a South-European country. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(1): 74–85. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3319-8>
23. Akhtereeva A.R., Davidyuk Yu.N., Fayzullina R.A., Ivanovskaya K.A., Safin A.G., Safina D.D., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes in patients with gastroduodenal pathology in Kazan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; (5): 723–8. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-723> (in Russian)
24. Momynaliev K., Smirnova O., Kudryavtseva L., Govorun V. *Helicobacter pylori* genotypes in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22(9): 573–4. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0987-2>
25. Keikha M., Ali-Hassanzadeh M., Karbalaei M. Association of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 266. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01406-9>
26. Ben Mansour K., Fendri C., Zribi M., Masmoudi A., Labbene M., Fillali A., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, iceA and oipA genotypes in Tunisian patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2010; 9: 10. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-10>
27. Ribeiro M.L., Godoy A.P., Benvenuto Y.H., Mendonça S., Pedrazzoli J. Jr. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 36(3): 181–5. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00029-4](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00029-4)
28. Lin H.J., Perng C.L., Lo W.C., Wu C.W., Tseng G.Y., Li A.F., et al. *Helicobacter pylori* cagA, iceA and vacA genotypes in patients with gastric cancer in Taiwan. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10(17): 2493–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i17.2493>
29. Erzin Y., Koksai V., Altun S., Dobrucali A., Aslan M., Erdamar S., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter.* 2006; 11(6): 574–80. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00461.x>
30. Marie M.A. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27(2): 190–3. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.2.190>



**Информация об авторах**

*Сварваль Алена Владимировна* — к.м.н., зав. лаб. идентификации патогенов СПбНИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9340-4132>

*Старкова Дарья Андреевна*<sup>✉</sup> — к.б.н., с.н.с. лаб. идентификации патогенов, н.с. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики СПбНИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, [dariastarkova13@gmail.com](mailto:dariastarkova13@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3199-8689>

*Ферман Раиса Семеновна* — м.н.с. лаб. идентификации патогенов СПбНИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7661-3725>

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 30.08.2022;  
принята к публикации 01.11.2022;  
опубликована 30.12.2022

**Information about the authors**

*Alena V. Svarval* — Cand. Sci. (Med.), Head, Department for identification of pathogens, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9340-4132>

*Daria A. Starkova*<sup>✉</sup> — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Department for identification of pathogens, Department of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, [dariastarkova13@gmail.com](mailto:dariastarkova13@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3199-8689>

*Raisa S. Ferman* — researcher, Department for identification of pathogens, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7661-3725>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 30.08.2022;  
accepted for publication 01.11.2022;  
published 30.12.2022