

18. Лупанов, В. П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф [Текст] / В. П. Лупанов // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 331–337.
19. Кожевникова, О. В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз [Текст] / О. В. Кожевникова, И. Е. Смирнов // Рос. педиатр. журн. — 2015. — Т. 18, № 4. — С. 36–42.
20. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients [Text] / F. Perticone [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 191.
21. Мировая статистика здравоохранения — 2013 [Текст]. — Женева: ВОЗ, 2014. — 168 с.
22. Будник, Я. И. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде [Текст] / Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова, И. А. Чешик // Вопросы организации и информатизации населения. — 2014. — № 3. — С. 50–58.
23. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States [Text] / P. Jha [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 368. — P. 341–352.
24. Quitting smoking among adults—United States, 2001–2010 [Text] / A. Malarcher [et al.] // MMRW Morb Mortal Wkly Rep. — 2011. — Vol. 60. — P. 1513–1521.
25. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. [Текст]. — М., 2009. — 185 с.
26. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/>. — Дата доступа: 19.07.2017.
27. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States [Text] / M. J. Thun [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 368. — P. 351–364.
28. Пульмонология. Клинические рекомендации [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2011. — 336 с.
29. Грацианский, Н. А. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными («традиционными») факторами, причем одинаково во всем мире [Текст] / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 10. — С. 79–81.
30. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.cardio.by/new_zdorovsk. — Дата доступа: 13.07.2017.
31. Reckelhoff, J. F. Hypertension in women [Text] / J. F. Reckelhoff, M. Wofford // Goldman M. B. Women and Health / M. B. Goldman, R. Troisi, K. M. Rexrode. — 2nd ed. — San Diego: Academic Press, 2013. — P. 1069–1079.
32. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. [Текст] / П. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 9–13.
33. The global cost of nonoptimal blood pressure [Text] / T. A. Gaziano [et al.] // J Hypertens. — 2009. — Vol. 27. — P. 1472.
34. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/for-population/new_url_75635544. — Дата доступа: 14.07.2017.
35. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia [Text] / J. Bosch [et al.] // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 367. — P. 309–315.
36. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [Text] / H. N. Ginsberg [et al.] // N Engl J Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1563–1570.
37. Уразалина, С. Ж. Стратификация сердечно-сосудистого риска, современное состояние проблемы [Текст] / С. Ж. Уразалина // Рос. мед. журн. — 2012. — № 5. — С. 39–45.
38. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ №355, Март 2013 г. [Текст]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>; Дата последнего обновления: 21/02/2015.
39. Черевко, А. Н. Проблема ожирения у взрослого населения Республики Беларусь: возрастной, половой и социальный аспект / А. Н. Черевко, И. Н. Гирко, А. Ф. Перковская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2015. — № 3. — С. 68–70.
40. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a metaanalysis of cohort studies [Text] / L. Dauchet [et al.] // J. Nutr. — 2007. — Vol. 136. — P. 2588–2593.
41. Оганов, Р. Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии [Текст] / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 7. — С. 4–9.
42. Особенности питания как фактор риска неинфекционных заболеваний в Российской и Эстонской популяциях [Текст] / А. В. Орлов [и др.] // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1. — С. 82–91.
43. Максимова, Т. М. Распространенность поведенческих факторов риска и болезней системы кровообращения [Текст] / Т. М. Максимова, В. Б. Белов, Н. П. Лушкина // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — № 1. — С. 3–7.
44. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Беларус. навука, 2011. — 341 с.
45. Разводовский, Ю. Е. Статистика алкогольной смертности в Беларуси / Ю. Е. Разводовский. — Вопросы организации и информатизации населения. — 2011. — № 2. — С. 15–20.
46. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь как причина смертности населения / Ю. Е. Разводовский, Н. И. Прокопчик // Наркология. — 2010. — № 1. — С. 76–79.
47. Value of Primordial and Primary Prevention for Cardiovascular Disease A Policy Statement from the American Heart Association [Text] / W. Weintraub [et al.] // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1–25.
48. Нуралиева, Н. Ф. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Н. Ф. Нуралиева, Д. А. Напалков // Вестн. Рос. АМН. — 2014. — № 9–10. — С. 21–26.
49. Татаринова, О. В. Факторы риска, неблагоприятные исходы хронических неинфекционных заболеваний и возможности их профилактики в регионе с высоким уровнем смертности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.30 / О. В. Татаринова. — Санкт-Петербург, 2014. — 325 с.

Поступила 16.02.2018

УДК 616.98-078:616.3

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА *HELICOBACTER PYLORI*: ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА

Е. В. Воронаев

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Представлен аналитический обзор об особенностях технологий оценки патогенетического потенциала бактерии *Helicobacter pylori* — этиологического агента ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Основной упор сделан на современные молекулярно-генетические технологии, позволяющие оценить не только патогенный потенциал бактерии, но и особенности микробиоты желудка и генотип инфицированного человека-хозяина.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, молекулярно-генетические исследования, секвенирование, ДНК, метагеном, гастрит, язва и рак желудка, лабораторная диагностика.

MOLECULAR AND GENETIC FACTORS FOR REALIZATION OF THE PATHOGENIC POTENTIAL OF *HELICOBACTER PYLORI*: PERSONIFIED TECHNIQUES FOR ASSESSMENT OF MANIFESTATIONS, LABORATORY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

E. V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The work presents an analytical review of features of techniques for assessment of the pathogenetic potential of *Helicobacter pylori* bacterium, an etiological agent of a number of gastrointestinal diseases. The main emphasis is laid on modern molecular and genetic techniques that make it possible to assess not only the pathogenic potential of the bacterium, but also the characteristics of the stomach microbiota and the infected human host's genotype.

Key words: *Helicobacter pylori*, molecular and genetic studies, sequencing, DNA, metagenomics, gastritis, stomach ulcer and stomach cancer, laboratory diagnostics.

Патогенный потенциал *Helicobacter pylori*

На сегодняшний день актуальной проблемой современной диагностики заболеваний, в основе которых лежит инфекционный канцерогенез, остается оценка степени генетического вклада патогена-возбудителя и человека-хозяина в развитии патологических состояний [35]. К таким канцерогенным инфекционным агентам, безусловно, относится патогенная грамотрицательная бактерия *Helicobacter pylori* — единственная бактерия, классифицированная ВОЗ как канцероген I типа. Она избирательно колонизирует эпителий желудка и является этиологическим агентом MALT-лимфомы, язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и рака желудка [23]. Бактерия имеет спиральную форму, обладает 3–5 полярными жгутиками, которые используются для подвижности и является продуцентом высокоактивных ферментов: уреазы, каталазы и оксидазы [20]. Одним из самых интересных свойств, которыми обладает *Helicobacter pylori*, является ее способность в течение длительного периода времени выживать в кислой среде желудка путем генерирования вокруг себя нейтральной среды. Данный процесс обеспечивается выделением фермента уреазы, выступающей в роли катализатора в процессе преобразования мочевины в аммиак и углекислый газ. Эта особенность бактерии была использована для разработки высокоспецифичного и высокочувствительного диагностического теста, получившего название «быстрый уреазный тест» [41].

С момента своего открытия в 1982 году *Helicobacter pylori* тесно связывается с разнообразным спектром заболеваний желудочно-кишечного тракта. За выяснение роли *Helicobacter pylori* в возникновении гастрита и язвы желудка австралийские исследователи Барри Маршалл и Робин Уоррен в 2005 году были удостоены Нобелевской премии в области медицины [33].

Helicobacter pylori характеризуется высокой степенью распространенности в человеческой популяции. Филогенетический анализ

генетической последовательности микроорганизма показал, что сосуществование *Helicobacter pylori* и человека длится около 60 000 лет [21].

Распространенность *Helicobacter pylori* в популяции варьирует в зависимости от географических регионов, возраста, социально-экономического статуса, уровня образования, условий жизни и рода занятий человека [11]. Наибольшая распространенность *Helicobacter pylori* отмечена в развивающихся странах, где может быть инфицировано до 80 % взрослого населения [46]. Средний уровень распространенности *Helicobacter pylori* в мире составляет около 60 %. В настоящее время данный микроорганизм считается наиболее распространенным этиологическим инфекционным канцерогенным агентом и является по сути ответственным за 5,5 % глобального бремени рака [8]. Значительная часть инфицированных пожизненно являются бессимптомными носителями, но при этом у большинства может развиваться хроническое воспаление [17]. Среди инфицированных приблизительно в 10 % случаев возникает язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, у 1–3 % процесс может прогрессировать до рака желудка (в основном представленного аденокарциномой) и примерно в 0,1 % случаев инфекционный процесс может закончиться развитием MALT-лимфомы [16]. Из различных заболеваний, этиологическим агентом которых является *Helicobacter pylori*, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта являются самыми важными объектами для изучения, требующими широкомасштабных популяционных исследований. Понимание молекулярно-генетического механизма канцерогенеза, индуцированного *Helicobacter pylori*, имеет очень важное значение для разработки новых стратегий борьбы с возникновением рака желудка. Частота рака желудка, причиной которого непосредственно является *Helicobacter pylori*, различается в различных популяциях. Наибольшее количество (75 %) таких раков отмечается в Японии, а наименьшее (около 10 %) — в Евро-

пейских странах [30]. Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 80 % случаев происходит на IV стадии [8], когда вероятность успешного лечения крайне мала, что делает разработку ранней системы диагностики рака желудка хеликобактерной этиологии очень важной.

Патогенетические механизмы *Helicobacter pylori* реализуются посредством факторов вирулентности и патогенности: CagA, VacA, IceA, BabA и др. [28, 12, 42], но наиболее часто ассоциируются с белками VacA (вакуолирующий цитотоксин А) и CagA (цитотоксин-ассоциированный ген А), который имеет наибольшее значение в патогенезе заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori* [6]. Островок патогенности *Helicobacter pylori* (cagPAI), в состав которого может входить более 40 генов, имеет размер около 40 кб. Несколько генов на этом островке кодируют белок CagA и систему секреции IV типа Cag (T4SS) [28]. Патогенетический потенциал CagA гена *Helicobacter pylori* реализуется системой T4SS, вводящей CagA гена в клетки хозяина, обеспечивая связывание эктодомена интегрин $\alpha 5\beta 1$ с матричными макромолекулами и протеиназами и тем самым стимулируя канцерогенный ангиогенез. После переноса в цитоплазму хозяина CagA может связываться с внутренней поверхностью клеточной мембраны и подвергаться фосфорилированию тирозинкиназами семейства Src на EPIYA (глутамат-пролин-изолейцин-тирозин-аланин) мотивах [4]. Таким образом, увеличение количества интегрин $\alpha 5\beta 1$ и EPIYA мотивов может служить прогностическим фактором развития рака желудка [4, 43]. Кроме того, патогенетический потенциал CagA зависит от его фосфорилирования [2]. Все эти изменения повышают пролиферативную способность клеток желудочного эпителия. В то же время выявленные патогенетические детерминанты *Helicobacter pylori* оцениваются не всегда однозначно и не объясняют в полной мере особенностей патогенеза и клинических проявлений хеликобактериоза, что указывает на отсутствие полной информации о механизмах развития инфекционного процесса, этиологическим агентом которого является *Helicobacter pylori*.

Современной парадигмой представлений об инфекционном процессе, является то, что патогенный потенциал каждого инфекционного агента реализуется в микробиоте (бактериальном и/или вирусном сообществе) и в организме конкретного человека, генотип которого имеет индивидуальные особенности. Эта парадигма безусловно относится и к бактерии *Helicobacter pylori*, патогенный потенциал которой реализуется в микробиоте желудка с учетом иммунологических особенностей организ-

ма-хозяина, то есть конкретного человека, инфицированного *Helicobacter pylori* [9, 36, 39, 47].

Методы молекулярно-генетического анализа

В настоящее время получило развитие отдельное направление в изучении функциональных (эпигенетических) особенностей патологических процессов, происходящих в различных тканях и системах организма, которое позволяет использовать данные об уровне активности генов в качестве диагностических маркеров [32]. В основе современных методов молекулярной диагностики онкологических и предраковых заболеваний лежит исследование генотипа: наследуемые, соматические мутации; потеря гетерозиготности; анализ экспрессии генов (перенос генетической информации от ДНК через РНК к полипептидам и белкам); анализ степени метилирования ДНК [13]. Необходимо отметить, что экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса: и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии пост-трансляционных модификаций белков. Регуляция генов является основой дифференцировки клеток, морфогенеза, адаптации и субстратом для эволюционных изменений. Контроль за временем, местом и количественным фактором экспрессии гена может иметь эффект на функции генов в целом организме. Существует ряд генетических маркеров, регуляция которых на клеточном уровне напрямую связана с онкогенезом. Это гены p53, Ki67, KRAS и циклины — гены, отвечающие за регуляцию клеточного цикла [3, 38]. Название «циклины» появилось из-за того, что концентрация белков этого класса изменяется периодически в соответствии со стадиями клеточного цикла (например, падает перед началом деления клетки). В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток, поэтому нарушение регуляции клеточного цикла является неотъемлемым и основополагающим признаком неопластической клетки [32]. Однако при нарушении клеточной пролиферации при онкологической патологии гены циклины могут быть представлены различными аллельными вариантами, которые, в свою очередь, имеют различный уровень экспрессии, определяющий их генетическую функциональность. Наряду с анализом онкогенов проводится анализ метилирования ДНК у больных раком желудка в зависимости от возраста. В настоящее время исследования в этой области ведутся весьма интенсивно [50].

Для полноценной оценки патогенетического потенциала *Helicobacter pylori* мировым научным сообществом проводятся исследования по изучению роли большого спектра генетических структур *Helicobacter pylori*, определяющих патогенетический потенциал возбудите-

ля с параллельным изучением генотипа человека, выступающего в роли хозяина бактерии [49].

Изучение молекулярно-генетических популяционных особенностей *Helicobacter pylori* прописано в соответствующих рекомендациях так называемых Маастрихт/Флорентийских консенсусов, последний из которых проходил 8–9 октября 2015 г. во Флоренции [25]. Согласно этим рекомендациям, при назначении терапевтических схем необходимо учитывать процент устойчивости микроорганизма к определенным антибиотикам и при превышении 15 % популяционного порога лечение теряет свою эффективность [25].

До настоящего времени остается неясным, в каком случае инфицирование запускает механизм канцерогенеза и как прогнозировать исходы связанных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Возможно, этот механизм связан с микробиотой (метагеномом) и генотипом человека. Анализ на уровне всего бактериального генома *Helicobacter pylori* и метагенома желудка необходим для лучшего понимания канцерогенных и антибиотикорезистентных механизмов бактерии [39, 47]. Для решения этих и других сложных и трудоемких задач молекулярной биологии микроорганизмов у современного исследователя имеются различные диагностические инструменты, из которых наиболее известны и часто используются различные модификации секвенирования (определение последовательности нуклеотидов) ДНК [18] и полимеразной цепной реакции [10]. Классическое секвенирование ДНК по методу Сэнгера получило мировое признание научного сообщества, выразившееся в получении ее автором Фредериком Сенгером Нобелевской премии по химии в 1980 году [37], а за открытие принципа ПЦР в 1993 году Нобелевская премия по химии была присуждена американскому биохимику Кэри Бенксу Муллису [29]. Существует и альтернативный метод секвенирования ДНК, предложенный Аланом Максамом и Уолтером Гилбертом [26], за что последний разделил с Фредериком Сенгером Нобелевскую премию по химии в 1980 году, но метод Сенгера оказался проще в реализации, и в настоящее время секвенирование по Максаму–Гилберту практически не используется, тогда как секвенирование по Сэнгеру автоматизировано и применяется достаточно широко [40].

Прогресс научных исследований, позволяющий использовать самые современные достижения в области молекулярной генетики, составляет основу персонализированной медицины. К таким достижениям, безусловно, можно отнести разработку технологии «полногеномного секвенирования» или так называемого секвенирования последнего поколения

(NGS — next generation sequence), позволяющие быстро получать и обрабатывать большие массивы молекулярно-генетической информации [7]. Существует несколько аппаратных платформ, позволяющих выполнять такие исследования: SOLiD (Thermo Fisher Scientific), Ion Torrent PGM (Life Sciences сейчас Thermo Fisher Scientific), HiSeq 2000 / MiSeq (Illumina), 454 GS FLX System (Titanium) / 454 Life Sciences GS FLX / GS Junior (Roche) и PacBio (Pacific Biosystems) [22]. Данные технологии, применяемые в настоящее время, пока не позволяют избежать ошибок при чтении некоторых повторяющихся частей генома. Для верификации полученных данных применяются технологии ПЦР, основанные в основном на протоколах TaqMan, и классический метод секвенирования по Сэнгеру.

Роль генотипа человека

Используя предложенные инновационные подходы («метод дробовика») [45] и применив технологию классического секвенирования ДНК по методу Сэнгера, к началу 2001 года удалось расшифровать геном человека [5, 15, 44]. Решение этой задачи заняло более 10 лет и стоило около 3 млрд. долларов [15, 45]. В геноме человека имеется от 22 000 до 23 000 генов общим размером около 3 миллиардов нуклеотидов [15, 44]. Персональный анализ генома может дать информацию о развитии и прогрессировании различных заболеваний, а также о возможных реакциях на лечение. С момента секвенирования генома человека в результате бурного развития биологической и медицинской науки происходило постепенное изменение парадигмы традиционной медицины, разработки которой ранее ориентировались на популяцию в целом, и начали разрабатываться подходы к персонализированной медицине [1]. В результате проведенных исследований было показано, что пациенты имеют отличительные и только им присущие признаки, которые вызывают различные реакции организма в ответ на терапию, что позволяет впоследствии максимально точно подобрать схему лечения. Именно в этом свете эволюционировала персонализированная медицина, позволяющая усовершенствовать и индивидуализировать лечение, используя уникальное молекулярно-генетическое картирование отдельных пациентов и то, как эти индивидуальные особенности способствуют возникновению определенной картины болезни и ее прогрессирования [14].

Роль микрофлоры желудка

NGS широко используется для изучения генетических особенностей различных бактерий, вирусов, грибов, а также для анализа полного генома человека и позволяет за относи-

тельно небольшой отрезок времени (8–10 часов) получить полную нуклеотидную последовательность различных биологических объектов и соответственно провести одновременный анализ всех генов, включая анализ метагенома, что очень важно для полноценной оценки патогенетического потенциала, основанной на анализе структурно-функциональной организации генома человека, вируса или бактерии. NCBI сообщает о более чем 500 последовательностях генома *Helicobacter pylori*, полученных из штаммов разных географических регионов по всему миру, большинство из которых до настоящего времени полностью не аннотированы. По ключевым словам: «*Helicobacter pylori*», «complete genome» — PubMed выдает 85 публикаций, «microbiota stomach *Helicobacter pylori*» — 128 публикаций.

Проанализировать состав бактериального метагенома можно путем определения генетического профиля рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты). Существует три основных типа рРНК, образующие основу рибосом прокариот, из которых для исследования бактериальных метагеномных сообществ наиболее часто используется генетический анализ 16S рРНК [34]. Данный вид молекулярно-генетических исследований можно проводить как секвенированием по Сэнгеру, так и с помощью NGS, что, безусловно, предпочтительней.

При работе по протоколам NGS необходима ДНК очень хорошего качества и в достаточном количестве (не менее 100 нг), выделенная непосредственно из культуры *Helicobacter pylori*. Получение такого количества ДНК может представлять определенные сложности для исследователя в связи с особенностями культивирования микроорганизма. *Helicobacter pylori* является труднокультивируемой бактерией, для роста которой необходимы специальные среды и условия. Все виды *Helicobacter* растут *in vitro* довольно медленно, могут существовать только в микроаэрофильных условиях и при наличии специальных обогащенных сред. Для достижения оптимального роста время получения первичной культуры может достигать 5–7 дней, а для получения достаточного для дальнейших геномных исследований количества ДНК может понадобиться еще больше времени [48].

Молекулярно-генетические исследования показали, что микробиота желудка человека в здоровых условиях в основном представлена комменсальными микроорганизмами родов *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasteurellaceae*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* и *Lactobacillus* без существенных различий в анатомических областях желудка [19], в то время как развитие рака желудка, связанного

непосредственно с *Helicobacter pylori*, имеет явные анатомические особенности. В 60–70 % случаев рак желудка, этиологическим фактором которого является *Helicobacter pylori*, развивается в антральном и пилорическом отделе желудка, в 10–15 % — на малой кривизне тела желудка, в 8–10 % — в кардии и лишь в 2–5 % случаев — на передней и задней стенках желудка. Интересно, что иммуносупрессивный статус, антибиотикотерапия и изменения кислотности желудка в сторону увеличения pH > 4 уменьшают разнообразие бактериального микробиома желудка, что выражается в увеличении колонизации *Lactobacillus* и снижении количественного состава микроорганизмов из родов *Prevotella* и *Fusobacterium* [31].

Заключение

Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют о перспективности совокупного изучения молекулярно-генетических особенностей *Helicobacter pylori*, микробиоты желудка, генотипа инфицированного человека-хозяина и разработки современной системы диагностики патологических состояний, связанных с *Helicobacter pylori*. Очевидно, что многие аспекты этого направления требуют дальнейших исследований. Не определен полностью патогенетический механизм развития заболеваний, связанных с инфекционным процессом, вызываемым *Helicobacter pylori*.

Актуализированная молекулярно-генетическая технология оценки патогенетического потенциала *Helicobacter pylori* и всего метагенома желудка для клинически значимых в Беларуси штаммов [24] и получение новых научных данных по структуре генома *Helicobacter pylori* в совокупности с оценкой генотипа человека даст возможность разработать диагностические алгоритмы, на основании которых будет оптимизирована система оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и конкретизирована необходимость эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Наибольший экономический эффект возможно будет получить за счет снижения заболеваемости язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в целевой группе пациентов, которым будет проводиться эрадикационная терапия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akosua, A.A., Richard, O.A. / Journal of Pharmacy And Biomedical Sciences 2015 Jul-Sep; Vol. 7(3): P. 239–244. // Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine?
2. Asahi Momoyo / Momoyo Asahi [et al.] / *Helicobacter pylori* Caga Protein Can Be Tyrosine Phosphorylated in Gastric Epithelial Cells // Journal of Experimental Medicine 2000 Feb 21; Vol. 191(4): P. 593–602.
3. Bahnassy Abeer A. [et al.]: Cyclin A and cyclin D1 as significant colorectal cancer patients BMC Gastroenterology 2004, Vol. 4: P. 22.

4. Beltran-Anaya F. O. / F. O. Beltran-Anaya [et al.] BMC Gastroenterology 2014 Dec 24; Vol. 14: P. 223. // The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population.
5. Bentley D. R. / D. R. Bentley [et al.] (2008). // Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature* Vol. 456 P. 53–59
6. Boyanova L. / Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiology*. 2011 Aug; Vol. 6(8): P. 843–846.
7. Cheng-Yao Chen / *Frontiers in Microbiology*. 2014; Vol. 5: P. 305. // DNA polymerases drive DNA sequencing-by-synthesis technologies: both past and present.
8. D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani / *Global cancer statistics 2002*. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians* Vol. 55 (2005) P. 74–108.
9. Delgado S. / S. Delgado [et al.] Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods // *Microbial Ecology* 2013; Vol. 65: P. 763–772.
10. Dorak M. T. / *Real Time PCR (BIOS Advanced Methods)* // M.T. Dorak. — Taylor & Francis. — 2006. — 333 p.
11. F. P. Carter, T. Frankson, J. Pintard, B. Edgecombe / Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults in the Bahamas // *West Indian Medical Journal* Vol. 60 (2011) P. 662–665.
12. Fujimoto S. / S.Fujimoto [et al.] *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; Vol. 5: P. 49–58.
13. Gerald Karp / (2007). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. // New York: Wiley. pp. 148, 165–170, 624–664.
14. Ginsburg, G.S., Willard, H.F. / *Genomic and personalized medicine: Foundations and applications* // *Translational Research*. 2009; Vol. 154(6): P. 277–287.
15. International Human Genome Sequencing Consortium / Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature (London)* 2001; Vol. 409: P. 860–921.
16. J. M. Noto, R.M. Peek / *Helicobacter pylori: an overview* // *Methods in Molecular Biology* Vol. 921 (2012) P. 7–10.
17. J. R. Warren / *Gastric pathology associated with Helicobacter pylori*, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* // 29 (2000) 705–751.
18. Kieleczawa J. / Sequencing of difficult DNA templates. In Kieleczawa J. (ed): // *DNA Sequencing: Optimizing the Process and Analysis*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2005: 27–34.
19. Klymiuk I. / I. Klymiuk [et al.] The Human Gastric Microbiome Is Predicated upon Infection with *Helicobacter pylori*. // *Frontiers in Microbiology*. 2017 Dec 14; Vol. 8: P. 2508.
20. Kusters G. / G. Kusters [et al.] Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clinical Microbiology Reviews* 2006 Jul; Vol. 19 (3): P. 449–490.
21. Linz B. / B. Linz [et al.] / An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* // *Nature* Vol. 445 (2007) P. 915–918.
22. Liu L. / L. Liu [et al.] 2012. / Comparison of next-generation sequencing systems // *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Vol. 2012: Article ID 251364.
23. Lydia E. Wroblewski / E. Lydia Wroblewski [et al.] / *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk // *Clinical Microbiology Reviews*. 2010 Oct; 23(4): 713–739.
24. Makarenko E.V. / E.V. Makarenko [et al.] Multiple *Helicobacter pylori* as peculiar feature in Belarusian patients with duodenal ulcer // *Digestive Diseases and Sciences* 2003 Vol. 48, № 9: P. 1879.
25. Malfertheiner P. / P. Malfertheiner [et al.] European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. // *Gut*. 2017 Jan; Vol. 66 (1): P. 6–30. Epub 2016 Oct 5. // Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report.
26. Maxam A. M., Gilbert W. / A new method for sequencing DNA. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1977; Vol. 74: P. 560–564.
27. Mobley H. L. T., Mendz G. L., Hazell S. L. // Washington (DC): ASM Press; 2001. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics.
28. Muller A. / Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA // *Journal Of Clinical Investigation* Vol. 122 (2012) P. 1192–1195.
29. Mullis K. B. / The polymerase chain reaction in an anemic mode: how to avoid cold oligodeoxyribonucleic acid fusion. // *PCR Methods and Applications* 1991 Aug; Vol. 1(1): P. 1–4.
30. Nagini S. / Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012; Vol. 4(7): P. 156–169.
31. Nardone G., Compare D. / The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // *United European Gastroenterology Journal*. 2015 Jun; Vol. 3(3): P. 255–260.
32. Nigg, E. A. *Genome Instability in Cancer Development (Advances in Experimental Medicine and Biology)* / E. A. Nigg. — Springer. — 2006. — 511 p.
33. Pincock S. / Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. // *Lancet*. 2005 Oct P. 22–28.
34. Poretsky R. [et al.] / (2014) Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics // *PLoS ONE* Vol. 9, e93827 doi:10.1371/journal.pone.0093827.
35. Riny Janssen / Riny Janssen [et al.] Host-Pathogen Interactions in *Campylobacter* Infections: The Host Perspective // *Clinical Microbiology Reviews*. 2008 Jul; Vol. 21(3): P. 505–518.
36. Roos S., Engstrand L., Jonsson H. / *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa. // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2005; Vol. 55: P. 77–82.
37. Sanger F. / Determination of nucleotide sequences in DNA. // *Bioscience Reports*. 1981 Jan; Vol. 1(1): P. 3–18.
38. Schulz A. / *Molecular Biology of Human Cancers* // A. Schulz – Springer. — 2005. — 508 p.
39. Sheh Alexander, G. Fox, James / The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Gut Microbes*. 2013 Nov 1; Vol. 4(6): P. 505–531.
40. Smith L.M., [et al.] / L. M. Smith [et al.] Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. // *Nature*. 1986; Vol. 321: P. 674–679.
41. Takahiro Uotani, David Y. Graham / Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test / *Annals of Translational Medicine* 2015 Jan; 3(1): 9.
42. Van Doorn L. J. / van Doorn L. J. [et al.] Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. // *Gastroenterology*. 1998; Vol. 115: P. 58–66.
43. Van Nhieu G.T. / G.T. Van Nhieu [et al.] *Helicobacter pylori* type IV secretion apparatus exploits b1 integrin in a novel RGD-independent manner // *PLOS Pathogens* Vol. 5 (2009) e1000684.
44. Venter J. C. / J. C. Venter [et al.] The sequence of the human genome // *Science*. 2001; Vol. 291: P. 1304–1351.
45. Venter J. C., Beard A. / J. Craig Venter the biologist who led the for-profit effort to sequence the human genome shares his thoughts on commercializing science. // *Harvard Business Review*. 2014 Sep; Vol. 92 (9): P. 132.
46. Wang A. Y., Peura D. A. / The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* Vol. 21 (2011): P. 613–635.
47. Wang Li-Li / Li-Li Wang [et al.] / Participation of microbiota in the development of gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology* // 2014 May 7; Vol. 20 (17): P. 4948–4952.
48. Xu J., Czinn S. J., Blanchard T. G. / Maintenance of *Helicobacter pylori* cultures in agar slabs. // *Helicobacter*. 2010; Vol. 15: P. 477–480.
49. Yoshio Yamaoka, Muhammad Miftahussurur / Expert Review of Gastroenterology and Hepatology // *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease 2015; Vol. 9 (12): P. 1535–1547.
50. Zhang Yang / Yang Zhang [et al.] / Genome-wide DNA methylation profiles altered by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa and blood leukocyte DNA // *Oncotarget* 2016 Jun Vol. 14; 7(24): P. 37132–37144.