

# Гигиена окружающей среды и населённых мест

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 614.446

Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Юдин С.М., Герман С.В., Зыкова И.Е.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ АНТИТЕЛ К *H. PYLORI* И РЕКОМБИНАНТНОМУ АНТИГЕНУ CAGA В СЫВОРОТКАХ ВЫБОРКИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ

ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, Москва

**Введение.** *Helicobacter pylori* (Hp) – спиралевидная бактерия, эволюционно приспособленная к существованию в надэпителиальной желудочной слизи. Рассматривается в настоящее время как один из факторов развития гастрита, язвенной болезни и злокачественных новообразований желудка, хотя неоднократно высказывались и противоположные мнения. Целью данного исследования является оценка содержания сывороточных антител к Hp и рекомбинантному антигену CagA в выборке трудоспособных жителей Москвы.

**Материал и методы.** Обследованная выборка жителей Москвы включала 319 чел. обоего пола трудоспособного возраста. Для измерения содержания сывороточных антител к Hp и CagA использовались тест-наборы ИФА-Хеликобактер IgG (ЗАО «ЭКОлаб») и «ХеликоБест – антитела» (ЗАО «Вектор-Бест») соответственно.

**Результаты.** Показано, что положительную реакцию на наличие IgG-антител к *H. pylori* имело 85% обследованных лиц с близким к логнормальному распределением титров антител (медиана 1:688; Q1–Q3 1:370–1:1223) при значении уровня среза 1:100. По уровню суммарных антител (IgM, IgA и IgG) к антигену CagA серопозитивными являлись 54% обследованных лиц с содержанием антител в условных единицах ИФА (EU, elisa units) от 23 до 129 (медиана 87,9; Q1–Q3 56,7–102,5) при значении уровня среза 18,5; распределение этой величины резко отличалось от логнормального распределения содержания IgG-антител к комплексу антигенов Hp и имело признаки бимодальности со сдвинутым вправо основным максимумом. В полной выборке обследованных лиц (N = 319) содержание сывороточных антител к Hp и CagA было связано слабой (R = 0,217), но высокодостоверной (p = 0,00009) положительной связью; в зоне выше уровней среза обеих переменных достоверная связь между ними отсутствовала.

**Обсуждение.** Обсуждены возможные причины различий в характере распределения изучавшихся показателей. Логнормальное распределение содержания антител к комплексному антигену Hp с учётом экстраординарной генетической вариабельности природных изолятов может отражать комбинаторные различия в степени близости антигенных детерминант Hp у конкретного человека с представленными в антигенном препарате. Возможно, бимодальное распределение содержания антител к индивидуальному антигену CagA отражает генетически детерминированные различия по иммунореактивности внутри обследуемой популяции людей.

Ключевые слова: трудоспособное население; сыворотка крови; иммуноферментный анализ; уровень антител; *Helicobacter pylori*; рекомбинантный антиген CagA.

**Для цитирования:** Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Юдин С.М., Герман С.В., Зыкова И.Е. Сравнительный анализ содержания антител к *H. pylori* и рекомбинантному антигену CAGA в сыворотках выборки трудоспособного населения Москвы. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(9): 785-790. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-9-785-790>.

**Для корреспонденции:** Хрипач Людмила Васильевна, доктор биол. наук, зав. лабораторией биохимических и молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «ЦСП» Минздрава России. E-mail: [lkhrpach@mail.ru](mailto:lkhrpach@mail.ru)

Khripach L.V., Knjazeva T.D., Yudin S.M., German S.V., Zyкова I.E.

### COMPARATIVE ANALYSIS OF SERUM ANTIBODY RESPONSES TO *H.PYLORI* AND TO RECOMBINANT CAGA IN THE COHORT OF WORKING-AGE MOSCOW ADULTS

Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, 119992, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** *Helicobacter pylori* (Hp) is a helix-shaped bacterium adapted evolutionary to living in the mucoid of stomach. Considered usually as one of the factors in the development of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer, but the opposite opinions were also discussed. The aim of this study was to assess levels of serum antibodies to Hp and recombinant CagA in the cohort of working-age Moscow adults.

**Methods.** Commercial ELISA kits “IFA-Helicobacter IgG”© (ZAO EKOLab, Russia) and “HelicoBest-antibodies”© (ZAO Vector-Best, Russia) were applied for the estimation of serum antibodies to Hp and CagA, correspondingly, in the observed cohort (both gender adults, N=319).

**Results.** 85 % of the human cohort (N=271) had positive rates of IgG-antibodies against complex Hp antigen, with lognormal distribution of IgG titers (median 1:688; Q1 – Q3 1:370 - 1:1223) and cut-off value equal to 1:100. 54 % of the human cohort (N=172) were seropositive to recombinant CagA, with the levels of total serum antibodies (IgM, IgA and IgG) from 23 to 129 elisa units (median 87,9; Q1 – Q3 56,7 – 102,5) and cut-off value equal to 18,5 EU. The distribution of CagA antibody levels was sharply different from lognormal distribution of IgG titers to complex Hp antigen and had signs of bimodality with the main maximum shifted to the right. In the complete cohort under observation (N=319), the levels of serum antibodies to Hp and CagA were associated with a weak (R=0,217), but highly significant (p=0,00009) positive linkage; human persons, seropositive to both antigens, had no any association between the markers.

**Discussion.** Possible reasons of differences in the shape of distributions of the studied markers are discussed. Taking into account the extraordinary genetic variability of natural *Hp* isolates, lognormal distribution of antibodies to complex *Hp* antigen can reflect combinatorial differences in the degree of proximity of *Hp* antigenic determinants between human persons under observation and the antigenic preparation. Bimodal distribution of antibody levels to individual protein *CagA*, possibly, reflect genetically determined differences in immunoreactivity inside the observed cohort.

**Key words:** human cohort; Moscow adults; blood serum; ELISA; antibodies; *Helicobacter pylori*; recombinant *CagA*.

**For citation:** Khripach L.V., Knjazeva T.D., Yudin S.M., German S.V., Zykova I.E. Comparative analysis of serum antibody responses to *H. Pylori* and to recombinant *CAGA* in the cohort of working-age moscow adults. *Gigiena i Sanitarija (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(9): 785-790. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-9-785-790>

**For correspondence:** Ludmila V. Khripach, Dr. Sci. Biol., head of the laboratory of biochemical and molecular genetics methods, Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health. E-mail: [lkhrpach@mail.ru](mailto:lkhrpach@mail.ru).

#### Information about authors:

Khripach L.V., <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085>; Knjazeva T.D., <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018>; German S.V., <https://orcid.org/0000-0002-1628-199X>; Zykova I.E., <https://orcid.org/0000-0002-6711-9124>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received: 01 March 2018

Accepted: 24 April 2018

## Введение

*Helicobacter pylori* (*Hp*) – открытая около 30 лет назад спиралевидная бактерия, эволюционно приспособленная к существованию в надэпителиальной желудочной слизи, в непосредственной близости к кислой среде содержимого желудка. Рассматривается в настоящее время как одна из основных причин развития гастрита, язвенной болезни и злокачественных новообразований желудка [1–3], хотя неоднократно высказывались и противоположные мнения, согласно которым *Hp* являются представителями нормальной мукозной микрофлоры и выполняют в организме защитные функции [4–6]. Исходя из общего количества опубликованных к настоящему времени работ (более 40 тыс.) и разнообразия использованных в них методических подходов и теоретических построений, *Hp* можно рассматривать как модельный микроорганизм для изучения сложной взаимосвязи между микробиомом и организмом человека.

Более 50% населения земного шара (в некоторых странах до 90%) оказывается носителем различных штаммов *Hp* [7]. Самый точным методом диагностики наличия *Hp* в организме является анализ биопсийного материала, полученного при гастроэндоскопии, с помощью гистологических и селективных культуральных методов, включая идентификацию изолятов методами полимеразной цепной реакции (ПЦР). В популяционных исследованиях чаще всего используется непрямой, но достаточно специфичный метод диагностики носительства *Hp* – определение сывороточных антител к антигенам *Hp* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [8, 9]. В качестве антигенов используются комплексы белковых и полисахаридных компонентов *Hp* (напр., частично очищенные ультразвуковые экстракты микробных клеток или кислотно-глициновые экстракты с их поверхности) либо отдельные иммунодоминантные белки *Hp* (*CagA* – цитотоксин-ассоциированный белок, *VacA* – вакуолизирующий цитотоксин, субъединицы уреазы *UreA* и *UreB*, жгутиковые флагеллины *FlaA* и *FlaB* и др.) [10–14]. В настоящее время хроматографическая очистка иммунодоминантных белков *Hp* практически полностью вытеснилась получением рекомбинантных антигенов биотехнологическими методами.

В большинстве популяционных исследований в данном направлении результаты ИФА представлены в традиционном качественном варианте как доля лиц с наличием и отсутствием сывороточных антител к используемому антигенному препарату *Hp*, ориентируясь на заявленный

производителем тест-набора уровень среза (cut-off). Количественные оценки содержания антител к антигенам *Hp* в сыворотках обследуемых людей приводятся в основном в клинических исследованиях с относительно небольшими группами пациентов (по 20–50 человек), а гистограммы распределений этих показателей в достаточных по объему выборках (100 человек или больше) встречаются преимущественно в исследованиях по разработке региональных (in-house) тест-систем ИФА, где одной из задач является установление уровня среза для апробируемого антигена.

Целью данного исследования является количественная оценка содержания антител к *Hp* и рекомбинантному антигену *CagA* в сыворотках выборки трудоспособных жителей Москвы, а также анализ возможной связи между этими показателями состояния организма.

*CagA* – белок с м.в. 120–128 кД, кодируемый одним из генов так называемого «островка патогенности» *Hp* (*cytotoxin associated genes*) [15]. Экспрессируется более чем половиной штаммов, циркулирующих на европейской территории, и почти всеми штаммами на территории Юго-Восточной Азии. Считается одним из наиболее вирулентных белков *Hp* за счёт своей способности внедряться в эпителиоциты желудка с помощью специальной секреторной системы IV типа. Транслоцированный *CagA*, по-видимому, имеет структурное сходство с некоторыми сигнальными молекулами организма, поскольку быстро фосфорилируется SH2-содержащей тирозинфосфатазой и принимает участие в регуляции ряда сигнальных путей, ответственных за дифференцировку эпителиоцитов и секрецию ими провоспалительных цитокинов [10, 16–18].

## Материал и методы

Выборка трудоспособных жителей Москвы была сформирована из сотрудников московского предприятия, проходивших ежегодный медосмотр по добровольному медицинскому страхованию, и состояла из 319 человек обоего пола (232 мужчины и 87 женщин) в возрасте от 18 до 67 лет (медиана 42 г,  $Q_1$ – $Q_3$  32–51 г). Было получено информированное согласие обследуемых лиц на использование части сыворотки крови, предназначенной для стандартного клинико-лабораторного анализа по программе медосмотра для оценки содержания антител к антигенам *Hp*. Пробы венозной крови отбирали в вакутейнере с активатором свертывания и разделительным гелем; образцы сыворотки хранили до процедуры определения при минус 24 °С.

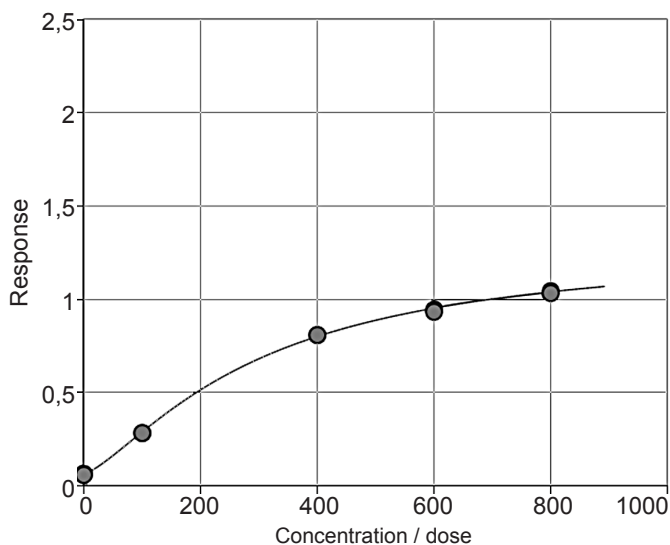


Рис. 1. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности инкубационной среды при длине волны 450 нм от титров содержания IgG-антител к Нр в тест-системе ИФА-Хеликобактер IgG (ЗАО «ЭКОлаб»).

Содержание иммуноглобулинов класса G (IgG) к Нр в сыворотках обследуемых лиц определяли с помощью тест-наборов ИФА-Хеликобактер IgG (ЗАО «ЭКОлаб»). Этот тест-набор основан на использовании комплекса белков Нр («лизатного инактивированного очищенного антигена») и предлагает два метода учёта результатов ИФА – качественный и полуколичественный. Полуколичественный метод основан на использовании трёх прилагаемых калибраторов (отрицательного, контрольного образца уровня среза с титром 1:100 и контрольного образца с титром 1:800) с последующим построением калибровочной кривой на полулогарифмической сетке. На рис. 1 показана используемая нами калибровочная кривая с двумя дополнительными точками 1:400 и 1:600, полученными путём дополнительной разлитровки контрольного образца с титром 1:800.

Для расчёта содержания IgG к антигенам Нр в сыворотках обследуемых лиц использовалась логарифмическая аппроксимация этой зависимости ( $R^2 = 0,9969$ ) с конечным уравнением:

$$\text{титр} = e^{(1,54 \ln \text{ОП} + 6,32)},$$

где  $e$  – основание натурального логарифма (2,72), ОП – оптическая плотность инкубационной смеси при длине волны 450 нм.

Содержание суммарных антител (IgM, IgA и IgG) к рекомбинантному антигену CagA определяли с помощью тест-наборов «ХеликоБест – антитела» (ЗАО «Вектор-Бест»). Особенностью этих тест-наборов является то, что рекомбинантный CagA вступает в реакцию связывания с определяемыми сывороточными антителами дважды: как иммобилизованный на планшете антиген и как компонент конъюгата с пероксидазой. Специфичность анализа при этом резко увеличивается, но утрачивается возможность разделять реагирующие иммуноглобулины сыворотки по классам. Тест-наборы «ХеликоБест – антитела» содержат два контрольных образца сыворотки – положительный и отрицательный – без указания титров антител. Поэтому содержание антител к CagA выражалось в относительных единицах ИФА (EU, elisa units) общепринятым способом – как отношение ОП инкубационной среды для анализи-

Наличие антител к комплексному антигену Нр и рекомбинантному антигену CagA в сыворотках обследованных жителей Москвы (указано количество сывороток с данным сочетанием признаков, общий объём выборки 319 человек)

Наличие антител к Нр и CagA	CagA –	CagA +/-	CagA +	Всего
Нр –	30	2	6	38
Нр +/-	6	0	4	10
Нр +	105	4	162	271
Всего...	141	6	172	319

руемой сыворотки к ОП для положительного контрольного образца, содержание антител в котором условно принималось за 100 EU [19].

Качественный анализ разделения сывороток на имеющие отрицательный (–), сомнительный (+/–) и положительный (+) результаты наличия антител проводили в полном соответствии с рекомендациями производителей тест-наборов; границы «зоны неопределённости» для тест-наборов «ИФА-Хеликобактер IgG» определены как диапазон титров от 1:90 до 1:110, а для тест-наборов «ХеликоБест – антитела» – как диапазон оптических плотностей от (ОП<sub>крит</sub> – 0,05) до (ОП<sub>крит</sub> + 0,05), где ОП<sub>крит</sub> рассчитывается как среднее значение ОП для отрицательного контрольного образца плюс 0,35.

Математический анализ данных проводили в статистическом пакете программ Statistica for Windows v. 7.0. Использовались методы оценки основных статистик, характера распределения переменных и корреляционно-регрессионного анализа.

## Результаты

*Качественный анализ наличия антител к Нр и рекомбинантному антигену CagA в сыворотках обследованных жителей Москвы*

Как показано в таблице, положительная реакция на наличие IgG-антител к *H. pylori* была найдена в сыворотках 271 человека из 319 (85% обследованных лиц), что совпадает с данными аналогичных исследований на территории Российской Федерации и сопредельных государств – от 70 до 87 % в различных городах Сибири [12], 88–90% на территории Москвы [13, 14], 79% в Белоруссии [15], 85% в Эстонии [16]. Положительную реакцию на наличие сывороточных антител к рекомбинантному антигену CagA имело 172 человека (54% обследованных лиц).

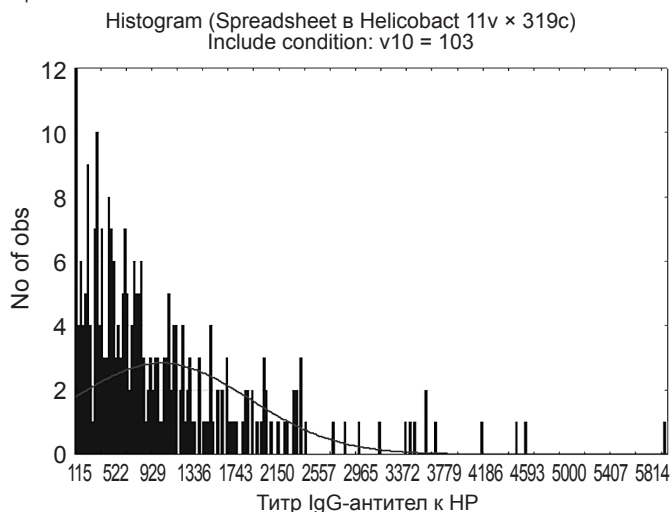
Наиболее частыми сочетаниями двух изучавшихся серологических показателей при их качественной оценке (см. таблицу) были следующие варианты, расположенные в порядке снижения частот:

*Нр + / CagA +* 162 человек (50,8%);

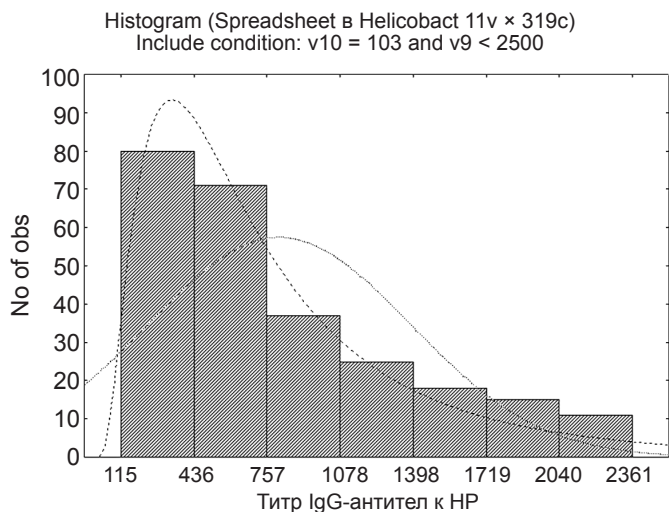
*Нр + / CagA –* 105 человек (32,9%);

*Нр – / CagA –* 30 человек (9,4%).

Таким образом, общая сумма частот трёх вышеперечисленных мажорных подгрупп людей составляла 93,1%; около 5% приходилось на сыворотки, в которых один из показателей попадал в зону неопределённости, и 6 человек (1,9%) имели «антисмысловое» сочетание признаков – антитела к Нр отсутствовали, а к антигену CagA имелись. Тем не менее такое сочетание не является артефактом; в работе Fusconi и соавт. [17] показано, что среди 272 проходивших эндоскопию пациентов около 10% оказались серопозитивными к CagA по трём тестам (ИФА и две разновидности иммуноблоттинга) и при этом не имели антител к использовавше-



**а**



**б**

Рис. 2. Гистограммы распределения содержания IgG-антител к *Hp* в сыворотках обследованных жителей Москвы. На графике *а* удалены пробы с отрицательной и сомнительной реакцией (см. таблицу); на графике *б* удалены также выбросы (outliers) со значениями титра выше 1:2500.

муся комплексному антигену *Hp*. Авторы пришли к выводу, что при контакте с *CagA*, по-видимому, индуцируется значительно более высокий процент клеток иммунной памяти по сравнению с другими иммунодоминантными белками *Hp*.

*Количественный анализ содержания антител к Нр и рекомбинантному антигену CagA в сыворотках обследованных жителей Москвы*

Гистограммы распределения содержания антител к *Hp* и *CagA* в сыворотках обследованных жителей Москвы приведены на рис. 2 и 3. В обоих случаях для построения гистограмм использовались только данные с положительным результатом ИФА.

Сыворотки, серопозитивные по наличию IgG-антител к комплексному антигену *Hp*, имели резко скошенное влево распределение титров антител, близкое к логнормальному (см. рис. 2) со следующими статистиками:

$N = 271$ ; медиана 1:688; минимум 1:115; максимум 1:5882; Q1–Q4 1:370–1:1223 (уровень среза 1:100).

Распределение содержания сывороточных антител к *CagA* резко отличалось от вышеприведённого логнор-

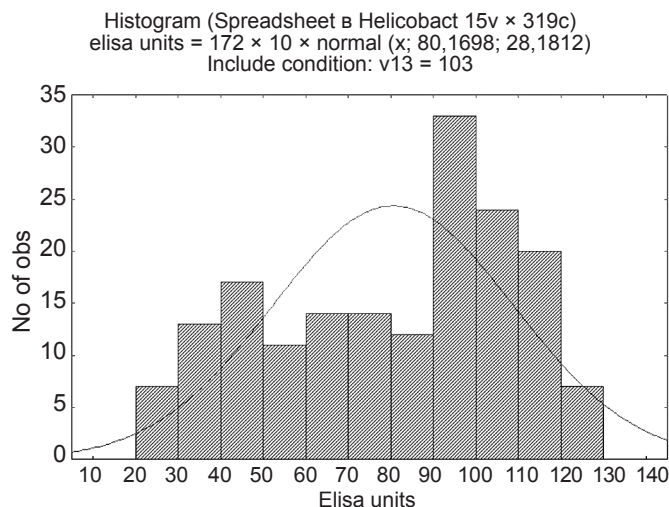
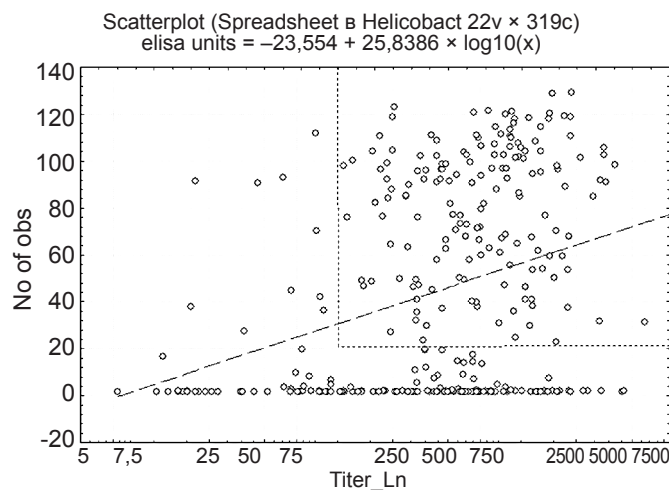


Рис. 3. Гистограмма распределения содержания суммарных антител к рекомбинантному антигену *CagA* в сыворотках 172 жителей Москвы, имевших положительную реакцию на данный антиген по отношению к уровню среза (см. таблицу).



Titer\_Ln: elisa units:  $r = 0,2170$ ;  $p = 0,00009$

Рис. 4. График взаимосвязи индивидуальных значений содержания антител к *Hp* (титры, мин. 1:8; макс. 1:5882; медиана 1:575) и антигену *CagA* (EU, мин. 1,5; макс. 129; медиана 35,8) в обследованной выборке жителей Москвы ( $N = 319$ ).

Крупный пунктир – линейная аппроксимация связи индивидуальных значений показателей для всей выборки ( $R = 0,217$ ;  $p = 0,00009$ ;  $N = 319$ ). Мелкий пунктир отделяет зону выше уровней среза обеих переменных.

мального распределения содержания IgG-антител к комплексу антигенов *Hp* и имело признаки бимодальности со сдвинутым вправо основным максимумом (см. рис. 3) и следующими статистиками:

$N = 172$ ; медиана 87,9 EU; минимум 22,8 EU; максимум 129,1 EU; Q1–Q4 56,7–102,5 EU при значении уровня среза 18,5 EU.

*Математическая связь между содержанием антител к Нр и антигену CagA в обследованной выборке людей*

На рис. 4 приведён точечный график взаимосвязи индивидуальных значений содержания антител к *Hp* и *CagA* в обследованной выборке людей. В отличие от гистограмм на рис. 2 и 3 на нём показаны все полученные количественные данные (включая отрицательные и сомнительные по каждому из тестов), с отмеченной прямоугольником зоной

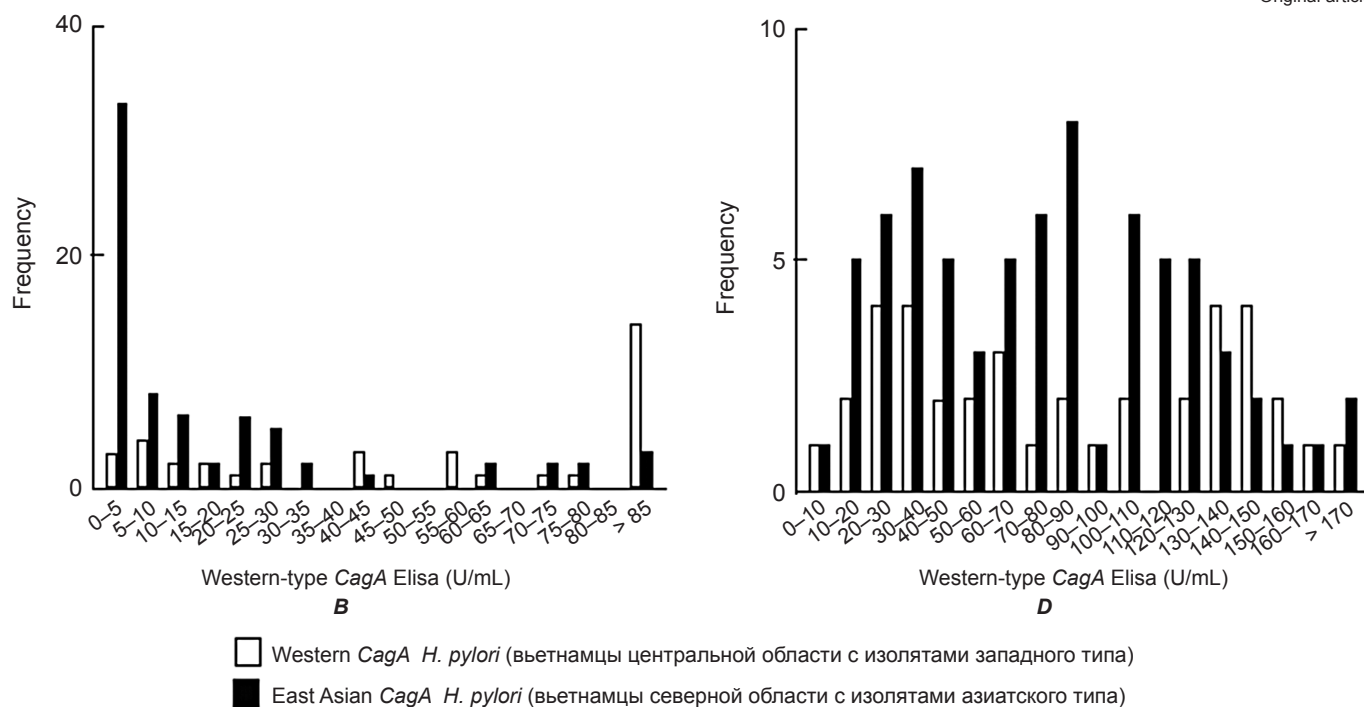


Рис. 5. Распределение содержания антител к рекомбинантным антигенам «западного» (B) и «восточно-азиатского» (D) типа в сыворотках жителей Вьетнама (Figure 3 B & D из статьи [Matsuo]).

результатов, положительных по обоим тестам.

Как видно из рис. 4, в полной выборке обследованных лиц ( $N = 319$ ) содержание сывороточных антител к Hр и CagA связано слабой ( $R = 0,217$ ), но высокодостоверной ( $p = 0,00009$ ) положительной связью. Кроме того, на графике видны две параллельные ветви экспериментальных точек, соответствующие двум максимумам на гистограмме распределения содержания антител к CagA (признаки фенотипического полиморфизма, размывающие связь показателей). В более узкой зоне Hр “+”/CagA “+”, ограниченной пунктиром, математическая связь между показателями пропала ( $R = 0,039$ ;  $p = 0,620$ ).

## Обсуждение

Интерпретация результатов оценки содержания антител к Hр или другим микроорганизмам при использовании коммерческих тест-систем всегда сопряжена с элементами неопределённости, поскольку пользователь в общем случае не имеет твёрдых представлений о характеристиках данного антигенного препарата.

Тем не менее, исходя из статей разработчиков новых или региональных тест-систем ИФА, можно достаточно уверенно считать, что термином «антиген» во всех тестах наборах, предлагающих определение антител к данному микроорганизму, а не к его отдельным белкам, обозначается комплекс белков, полученный разрушением отмытых микробных клеток (из нескольких местных изолятов или постоянного штамма) с последующей частичной очисткой. Так, например, культуральная жидкость, полученная после выращивания постоянного штамма Hр в жидкой синтетической среде, содержала 9 антигенных белков, в том числе 4 специфических для Hр, и рассматривалась авторами как комплексный антиген, который можно использовать без дальнейшей очистки в отличие от традиционных клеточных соникатов, где специфическими для Hр оказались 5 антигенов из 39 и 4 из 15 [11].

Этой общей информации достаточно, чтобы высказать некоторые предположения о причинах кардинального различия между характером распределений содержания антител к Hр и рекомбинантному CagA в сыворотках обследованных нами жителей Москвы.

Резко скошенные влево распределения (см. рис. 2) характерны для переменных, на величину которых влияет большое количество факторов (распределение несчастных случаев, распределение клеток с повреждениями и т. п.) – чем выше числовое значение этой величины, тем большее количество слабых факторов проявило однонаправленное действие. Гетерогенный состав комплексных антигенов Hр в сочетании с очень высокой генетической вариабельностью этого микроорганизма, которую часто обозначают как экстраординарную [26–28], теоретически вполне способны превратить популяционные исследования уровня сывороточных антител к Hр в преимущественно комбинаторную задачу «конкуренции эпитопов», где уровень антител у конкретного человека будет прежде всего определяться степенью близости его собственных антигенных детерминат с содержащимися в антигенном препарате. Взяв для получения антигена другую совокупность изолятов, мы получим изменённые индивидуальные значения титров, но ту же самую гистограмму их распределения на популяционном уровне.

Напротив, полученное нами распределение содержания суммарных антител к рекомбинантному антигену CagA (рис. 3) выглядит как результат наложения двух близких к нормальному распределений. Аналогичные признаки фенотипического полиморфизма видны на гистограммах распределения содержания антител к CagA в сыворотках выборок жителей Швеции [29] и жителей Вьетнама [30], в последнем случае при условии использования региональных тест-наборов ИФА с «родным» азиатским генотипом CagA (рис. 5).

Кроме того, в своих прежних обследованиях жителей Москвы, не связанных с определением антител к Нр, мы неоднократно наблюдали признаки фенотипического полиморфизма на распределениях различных иммунологических показателей, в том числе альфа-ФНО и общего содержания иммуноглобулинов классов G1и G2 (данные частично приведены в статье [31]). Следовательно, можно предположить, что в определении антител к рекомбинантному CagA при отсутствии расовых особенностей узким местом является присутствующая конкретному человеку иммунореактивность по отношению к любому антигену, частично генетически обусловленная.

### Заключение

Таким образом, одним из возможных способов объяснения полученных нами данных является предположение о том, что характер распределения антител к комплексному антигену Нр (рис. 2) отражает палитру циркулирующих в данной популяции штаммов, а к рекомбинантному белку CagA (рис. 3) – различия внутри популяции по иммунореактивности. Высказанные соображения носят исключительно предположительный характер, но могут быть полезны для развития дальнейших исследований по изучению взаимоотношений между компонентами микробиома и организмом человека. Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

(п.п. 1–4, 7, 8, 12–19, 24–26, 29, 30 см. References)

- Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Helicobacter pylori как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагагастроудоденальной зоны в норме и патологии. *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2011; № 8: 66-72.
- Циммерман Я.С. Действительно ли открытие Helicobacter pylori стало революцией в гастроэнтерологии. *Клин. мед.* 2013; № 8: 13-21.
- Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции Helicobacter pylori – С. Петербург: ООО «АМА», 2011. - 110 С.
- Климович А.В. Создание иммунохимических реагентов для выявления CagA-антигена Helicobacter pylori и антител против него. Автореферат канд. диссертации. Санкт-Петербург, 2010. – 20 С.
- Вартанова Н.О., Арзуманян Н.О., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П., Сердюк О.А. Совершенствование иммунодиагностики хеликобактериоза. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2007; № 4: 34-37.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. *Бюлл. СО РАМН.* 2010; 30(2): 88-93.
- Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции Н. pylori среди населения Москвы. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010; № 2: 25-30.
- Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В. и др. Изучение территориального распределения инфицированности Helicobacter pylori трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария.* 2013; №5: 79-82.
- Макаренко Е.В., Пиманов С.И., Воропаева А.В., Бондаренко В.М. Распространенность инфекции Helicobacter pylori в Витебском регионе. *Вестник Витебского ГМУ.* 2005; 4(4): 12-19.
- Момыналиев К.Т. Геномно-протеомная характеристика варибельности Helicobacter pylori. *Автореферат докт. диссертации.* Москва, 2009. – 45 С.
- Березняк Е.А., Сорокин В.М., Карпова И.О., Ступина Н.А., Терентьев А.Н. Особенности 23генотипов штаммов Helicobacter pylori, циркулирующих в Ростовской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2013; № 4: 30-33.
- Хрипач Л.В., Гришин Д.А., Кириллов А.В., Козлова О.Б., Солнцева

Н.В., Круглова Е.В. и др. Фенотипический полиморфизм медико-биологических показателей состояния здоровья в гигиенических исследованиях. *Гигиена и санитария.* 2011; №5: 32-36.

### References

- Blaser M.J. Ecology of Helicobacter pylori in the human stomach. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(4): 759–762.
- Fuccio L., Eusebi L.H., Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2(9): 342–347.
- Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66: 6-30.
- Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E., Meining A., Stolte M., Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1997; 112(5):1442-1447.
- Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2014; Suppl 1:1-5. doi: 10.1111/hel.12165.
- Li S., Lu A.-P., Zhang L., Li Y.-D. Anti-Helicobacter pylori immunoglobulin G (IgG) and IgA antibody responses and the value of clinical presentations in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with precancerous lesions. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(4):755-758.
- Hoang T.T., Wheeldon T.U., Bengtsson G., Phung D.C., Sorberg M., Granstrom M. Enzyme-linked immunosorbent assay for Helicobacter pylori needs adjustment for the population investigated. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(2): 627–630.
- Yan J., Mao Y.-F., Shao Z.-X. Frequencies of the expression of main protein antigens from Helicobacter pylori isolates and production of specific serum antibodies in infected patients. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(3):421-425
- Akada J., Okuda M., Hiramoto N., Kitagawa T., Zhang X., Kamei S. et al. Proteomic characterization of Helicobacter pylori CagA antigen recognized by child serum antibodies and its epitope mapping by peptide array. *PLoS ONE.* 2014; 9(8): e104611. doi:10.1371/journal.pone.0104611
- Censini S., Lange C., Xiang Z., Crabtree J.E., Ghiara P., Borodovsky M. et al. Cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(25):14648-14653.
- Naito M., Yamazaki T., Tsutsumi R., Higashi H., Onoe K., Yamazaki S. et al. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of Helicobacter pylori CagA. *Gastroenterology.* 2006; 130(4): 1181-1190.
- Jones K.R., Joo Y.M., Jang S., Yoo Y.J., Lee H.S., Chung I.S. et al. Polymorphism in the CagA EPIYA motif impacts development of gastric cancer. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(4): 959-968.
- Keates S., Sougioultzis S., Keates A.C., Zhao D., Peek R.M., Shaw L.M. et al. Cag+ Helicobacter pylori induce transactivation of the epidermal growth factor receptor in AGS gastric epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(51): 48127-48134.
- Cardoso L., Lopes A.P., Shery K., Schallig H., Solano-Gallego L. Low seroprevalence of Leishmania infantum infection in cats from northern Portugal based on DAT and ELISA. *Vet. Parasitol.* 2010; 174(1-2): 37-42.
- Vorobjova T., Nilsson I., Kull K., Maaroo H.I., Covacci A., Wadstrom T. et al. CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer patients in Estonia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 41–46.
- Fusconi M., Vaira D., Menegatti M., Farinelli S., Figura N., Holton J. et al. Anti-CagA reactivity in Helicobacter pylori-negative subjects. *Digestive Diseases and Sciences.* 1999; 44(8): 1691-1695.
- Han Y.H., Liu W.Z., Shi Y.Z., Lu L.Q., Xiao S., Zhang Q.H. et al. Comparative genomics profiling of clinical isolates of Helicobacter pylori in Chinese populations using DNA microarray. *J. Microbiol.* 2007; 45(1): 21-28.
- Siman F.H., Engstrand L., Berglund G., Floren C.H., Forsgren A. Evaluation of western blot CagA seropositivity in Helicobacter pylori-seropositive -seronegative subjects. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2005; 12(2): 304-309.
- Matsuo Y., Kido Y., Akada J., Shiota S., Binh T.T., Trang T. et al. Novel CagA ELISA exhibits enhanced sensitivity of Helicobacter pylori CagA antibody. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(1): 48-59.

Поступила 01.03.2018  
Принята к печати 24.04.2018