

TOPICAL ISSUES IN PHARMACY AND MEDICAL SCIENCES

Abstracts of I International Scientific and Practical Conference

Tokyo, Japan

21-22 October 2019

Tokyo, Japan

2019

G.C.Fonarow, N.M. Albert, A.B. Curtis et al // Circulation – 2010. – Vol. 122, № 6. – P. 585-596

2. Ageev, F.T. Prevalence of chronic heart failure v Evropeyskoy part of the Russian Federation - Data AGE-CHF / F.T. Ageev, Yu Belenkov, I.V. Fomin et al. // Serdechnaya Nedostatochnost' – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 112-115.

3. Orsborne, C. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future / C. Orsborne, P. S. Chaggar, S.M. Shaw, S.G. Williams // Postgraduate medical journal – 2017. – Vol. 93, № 1. – P. 1095.

4. McMurray, J. J.V. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai et al // N Engl J Med – 2014. – № 371. – P. 993-1004.

УДК: 616.33/.342-002.44-018.73-06:616.13.002:616-08-039.73

**ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКУ З
УРАХУВАННЯМ ТОКСИКОГЕННИХ ШТАМІВ У ХВОРИХ НА АРТЕ-
РІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ, ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ**

Дикунець Тетяна Володимирівна

Студентка

Буздуган Інна Олексіївна

к.м.н., асистент

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
м. Чернівці, Україна

Резюме. У статті представлені дані про гістологічні зміни слизової оболонки шлунка при виразковій хворобі (ВХШ) у поєднанні з артеріальною гіперте-

нзією. Наявність токсигенних штамів інфекції НР сприяє розвитку набряку строми, явища сладжу, десквамації епітелію тощо. Ці зміни виявляються на тлі низьких показників утворення слизу (оптична густина в клітинах слизової оболонки шлунка, покриття епітелію, слизової оболонки поверхні) з урахуванням штамів токсигенності інфекції НР та за поєднання виразкової хвороби шлунку з артеріальною гіпертензією та лікування.

Ключові слова. Токсигенність штамів інфекції НР, виразкова хвороба шлунку, артеріальна гіпертензія.

Актуальність теми. На теперішній час основною причиною виникнення пептичної виразки шлунка (ПВШ) вважається інфікування слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (НР) [4, с.22; 9, с. 66], підвищену вірулентність якого детермінують гени *cagA*, *vacA*, *babA*, *iceA* [10, с. 20; 12, с. 45; 14, с. 103; 17, с. 137; 22, с.207]. Наявність асоціації між інфікованістю токсигенними (*CagA+*, *VacA+*) штамми НР, тяжкістю перебігу хронічної гастродуоденальної патології та підвищенням серцево-судинного ризику [5, с. 28; 8, с. 90; 23, с. 12] зумовила дослідження механізмів впливу цієї інфекції на перебіг атеросклерозу (АС) [6, с. 89], артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця [20, с. 5].

Відомо, що наявність гену *cagA* НР впливає на процеси системного запалення, що призводить до активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та розвиток метаболічної інтоксикації [11, с. 167], порушення системи гемостазу [24, с. 37] призводячи у подальшому до розвитку АС і АГ [3, с. 16; 7, с. 270; 18, с. 19; 24, с. 36].

Одним із найбільш імуногенних антигенів НР є його HSP, що належить до сімейства бактерійних Gro-EL протеїнів та має широку перехресну реактивність як з іншими бактерійними Gro-EL (зокрема мікобактеріальним), так і з людським HSP65 [6, с. 90; 13, с. 5600; 16, с. 1020]. Цей факт має досить вагоме значення, зважаючи на те, що доведена можливість індукції АС шляхом імунізації HSP65 [16, с. 1021], а рівень антитіл до HSP65 достовірно корелює зі ступенем ризику розвитку судинних подій [24, с.37]. Крім того, показано здатність анти-

CagA- та анти- VacA антитіл перехресно реагувати з антигенами атеросклеротично-ураженої судинної стінки [15, с.494], що також може бути сполучною ланкою між інфекцією HP та ризиком розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з АС [19, с. 24]. Ще одним напрямком досліджень в межах пошуку ймовірних механізмів втручання інфекції H. Pylori в перебіг атеросклеротичного процесу є дослідження впливу на обмін біологічно-активних речовин, зокрема, на синтез ендотелієм монооксиду нітрогену (NO), що є важливим регулятором судинного тону та гемостазу [11, с. 165; 20, с. 4].

Мета дослідження: оцінити стан слизової оболонки шлунка після впливу інфекції *Helicobacter pylori* у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією з урахуванням токсигенності штамів.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 27 хворих на ПВШ із наявністю генів cagA+vacA+ HP (1-а група), 21 хворих на ПВШ за наявністю генів cagA+ та vacA+ (2-а група), 21 хворих на ПВШ за наявністю генів cagA+vacA+ у поєднанні з АГ (3-я група), 28 хворих на ПВШ за наявністю штамів cagA+ або vacA+ у поєднанні з АГ (4-а група) та 20 ПЗО (5-а група).

Для верифікації діагнозу ХНАГ, ПВ шлунка проводили фіброгастроудеоскопію за допомогою апарата «GIF Q-40» компанії «Olympus» (Японія) з прицільною біопсією згідно із загальноприйнятою методикою. Характеристика ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки здійснювалася із застосуванням мінімальної стандартної термінології. Запальні та атрофічні зміни СО оцінювали за ступенями: 0 – відсутність ознак, 1 – мінімальний ступінь, 2 – помірний і 3 – виражений. Для вивчення таких особливостей білків підходить гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo [2, с 180].

Результати дослідження. В аспекті наукової новизни перспективним при дослідженні структур слизової оболонки шлунка та ДПК при АГ у поєднанні з гелікобактерною інфекцією є особливості білків, які пов'язані із процесами окиснювальної модифікації білків та глікозуванням. При цій методиці білки, в яких переважають карбоксильні групи над аміногрупами, фарбуються у черво-

ний колір, а білки, в яких переважають аміногрупи над карбоксильними групами – у синій колір. Як окиснювальна модифікація білків, так і глікозування білків призводить до перетворення аміногруп білків, що призводить до відносного переважання карбоксильних груп над аміногрупами. Кількісно і точно з високим ступенем відтворюваності це можна оцінити методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії на підставі коефіцієнта R/B. Переважання червоного кольору у забарвленні, свідчить підвищення даного показника вище за одиницю, а синього кольору у забарвленні – зниження коефіцієнту R/B нижче за одиниці і нижче.

У табл. 1 представлені результати вимірювання коефіцієнту R/B у різних структурах слизової оболонки шлунка до лікування.

З наведених даних видно, що у групі хворих на ПВШ при наявності генів *cagA+vacA+* як без поєднання з АГ так і при поєднанні із АГ в пацієнтів у порівнянні з групою хворих при наявності генів *cagA+* або *vacA+* коефіцієнт R/B у підвищений у всіх вивчених структурах. Такі результати дослідження вказують на те, що у обстежених пацієнтів значну роль у патології відіграють процеси окиснювальної модифікації білків, які активуються, як відомо, при запаленні у відповідь на інфекцію.

Таблиця 1

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка, $M \pm m$

Показники	<i>cagA+vacA+</i> n=27	<i>cagA+</i> або <i>vacA+</i> n=21
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,024	1,14±0,016 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,16±0,021	1,07±0,031 p<0,05
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,24±0,031	1,14±0,029 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Водночас слід відзначити, що згідно з даними табл. 2 у хворих на ПВШ в поєднанні із АГ при наявності генів *cagA+vacA+* коефіцієнт R/B в ендотеліоци-

тах кровоносних судин СОШ підвищується, тоді, коли цей коефіцієнт мало змінюється в інших структурах, у т.ч. у хворих на ПВШ з наявністю генів *cagA+* або *vacA+*.

Таблиця 2

Коефіцієнт R/V в різних структурах слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, $M \pm m$

Показники	<i>cagA+</i> <i>vacA+</i> n=21	<i>cagA+</i> або <i>vacA+</i> n=28
Коефіцієнт R/V у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,34±0,028	1,14±0,017 p<0,05
Коефіцієнт R/V у цитоплазмі покривного епітелію	1,19±0,018	1,09±0,021 p<0,05
Коефіцієнт R/V у цитоплазмі слизистих клітин	1,25±0,023	1,16±0,028 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Вищезазначені особливості змін коефіцієнту R/V при забарвленні гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Mikel Calvo проілюстровані за допомогою рис. 1-2

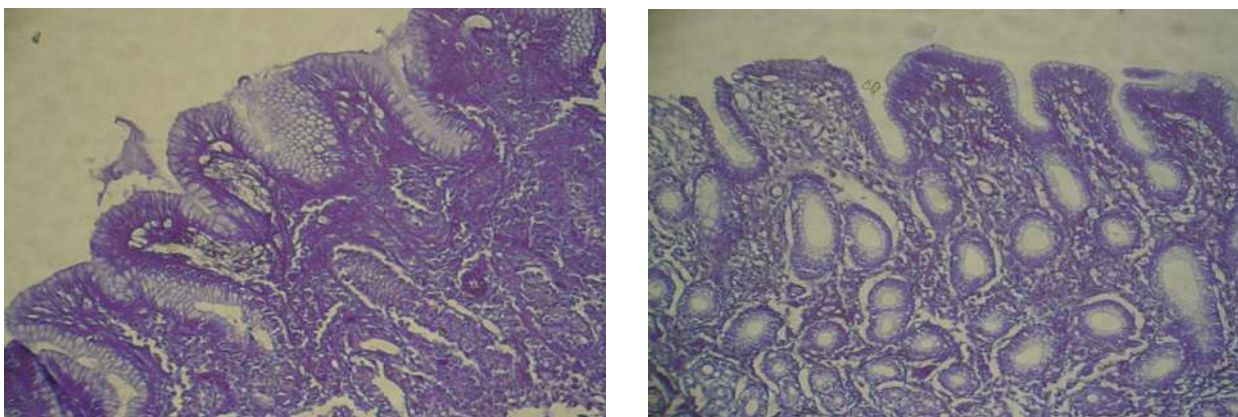


Рис.1. Спостереження пептичної виразки шлунка.

Слизова оболонка шлунка. А) при *cagA+**vacA+* *Helicobacter pylori*; Б) при *cagA+* або *vacA+* *Helicobacter pylori*. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

Виконані також окремі дослідження щодо вивчення процесів слизоутворення в СОШ, які ґрунтувалися на гістохімічній методиці (PAS-реакції), що дозволяє виявляти і кількісно оцінювати глікопротеїни та полісахариди слизу. Результати цих досліджень висвітлені в таблиці 3.

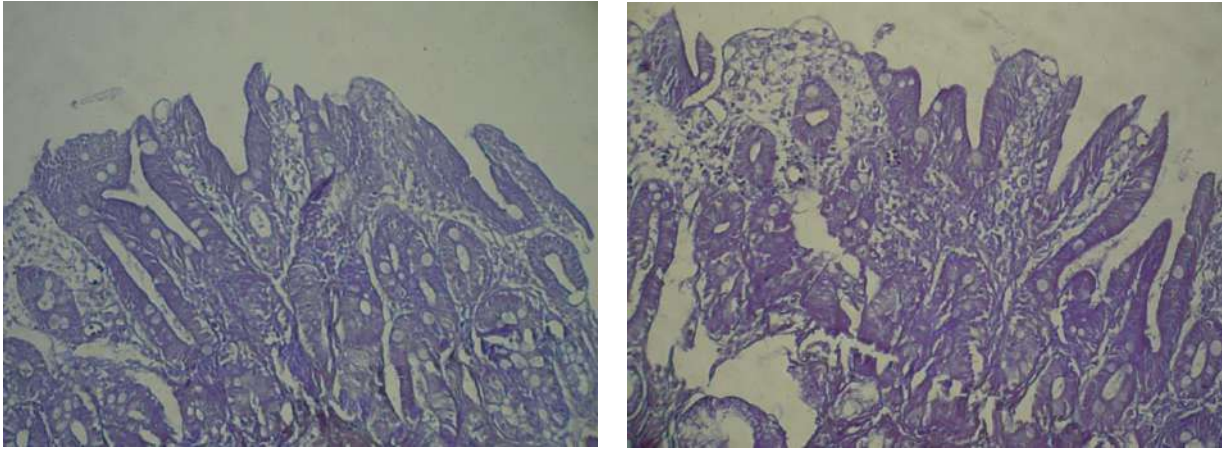


Рис.2. Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією

А) при *sagA+vacA+ Helicobacter pylori*; Б) при *sagA+* або *vacA+ Helicobacter pylori*. Слизова оболонка шлунка. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х.

Таблиця 3

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка без артеріальної гіпертензії, $M \pm m$

Показники	<i>sagA+vacA+</i> n=27	<i>sagA+</i> або <i>vacA+</i> n=21
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324±0,0020	0,347±0,0025 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263±0,0018	0,284±0,0020 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186±0,0015	0,230±0,0017 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Згідно з наведеними даними, оптична густина PAS-реакції знижена у хворих на ПВШ при наявності генів *sagA+vacA+* у порівнянні з *sagA+* або *vacA+* пацієнтами, що вказує на більш сильно порушене слизоутворення. Причому,

при пептичній виразці у поєднанні з АГ відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення (табл. 4).

Таблиця 4

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки у хворих на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, $M \pm m$

Показники	cagA+vacA+ n=21	cagA+ або vacA+ n=28
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,311±0,0021	0,328±0,0024 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,250±0,0018	0,267±0,0021 p<0,05
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,148±0,0015	0,184±0,0014 p<0,05

Примітка. p<0,05 - достовірність відмінностей показників між даними групами.

Наведені дані проілюстровані за допомогою рис. 3-4.

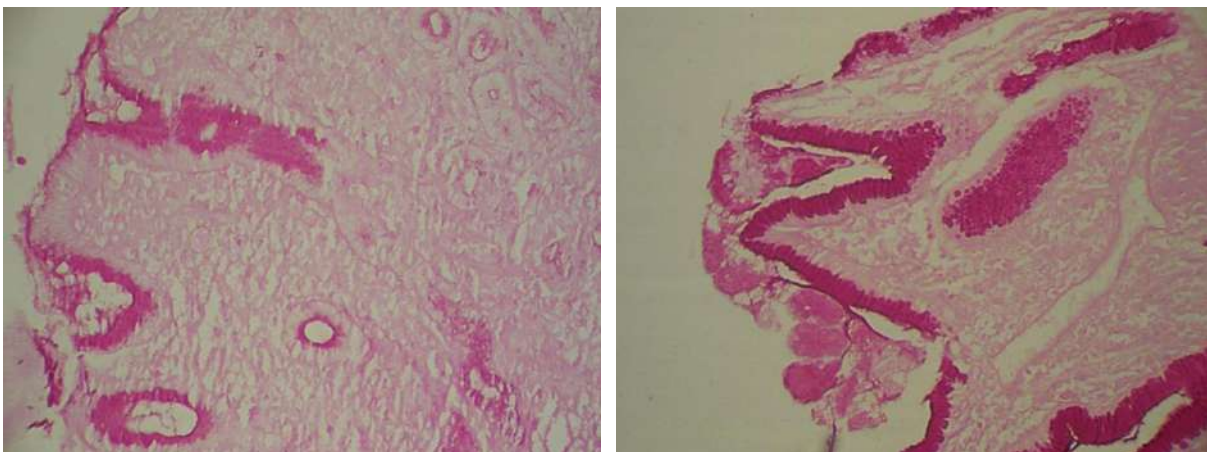


Рис.3. Спостереження пептичної виразки шлунка без поєднання із артеріальною гіпертензією.

Слизова оболонка шлунка. А) при cagA+vacA+ *Helicobacter pylori*; Б) при cagA+ або vacA+ *Helicobacter pylori*. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

Аналіз отриманих даних гістологічного та гістохімічного досліджень показав, що за асоціації ПВ з генотипом cagA+vacA+ *Helicobacter pylori* спостерігаються більш виражені морфологічні зміни порівняно з наявністю генотипів cagA+vacA- або cagA-vacA+, які характеризуються вищим відсотком судин з явищами десквамації ендотелію (на 60% - за ПВШ, на 41,7% - за ПВШ із АГ, p<0,05); меншим об'ємом ядер ендотеліоцитів (на 36,3% - за ПВШ, на 32,7% -

за ПВШ із АГ; $p < 0,05$), що свідчить про поглиблення альтерації клітин; вищим коефіцієнтом варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів (на 41,7%, на 28,6%, відповідно), із зниженням оптичної густини поверхневого слизу шлунка (на 19% - за ПВШ, на 19,6% - за ПВШ із АГ, $p < 0,05$).

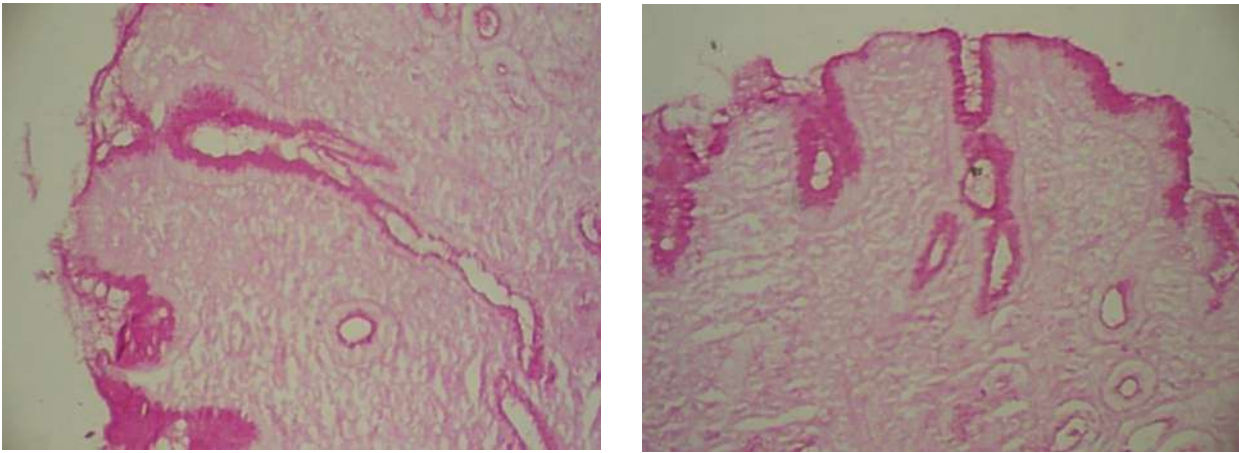


Рис.4. Спостереження пептичної виразки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Слизова оболонка шлунка. А) при $sagA^{+}vacA^{+}$ *Helicobacter pylori*; Б) при $sagA^{+}$ або $vacA^{+}$ *Helicobacter pylori*. PAS-реакція. Об.20х. Ок.10х.

Даним хворим проведено наступне лікування: традиційна антигелікобактерна терапія (езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + кларитроміцин 500 мг 2 р/д впродовж 10 днів) - підгрупа IV-А, враховуючи неефективність попередньої ерадикації: препарат вісмуту субцитрат 120 мг 4 р/д + езомепразол 20 мг 2 р/д + тетрациклін 500 мг 4 р/д + метронідазол 500 мг 3 р/д впродовж 10 днів (квадротерапія) - підгрупа IV- Б; езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д 5 днів + езомепразол 20 мг 2 р/д + кларитроміцин 500 2 р/д + тинідазол 500 мг 2 р/д впродовж наступних 5 днів (послідовна терапія) – підгрупа IV- В; езомепразол 20 мг 2 р/д + амоксицилін 1,0 г 2 р/д + фуразолідон 200 мг 4 р/д впродовж 10 днів (терапія «спасіння») – підгрупа IV-Г.

З метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії частині пацієнтів до зазначених антигелікобактерних схем лікування додавали комбінований пробіотик «Лациум» (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus planta-*

rum, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*) у дозі по 1 саше 2 рази на день впродовж 1 місяця – основна група (підгрупа IV-АО – 8 осіб, підгрупа IV-БО – 8 осіб, підгрупа IV-ВО – 7 осіб, підгрупа IV-ГО – 8 осіб) (таб. 5-6).

Таблиця 5

Коефіцієнт R/B в різних структурах слизової оболонки шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, $M \pm m$

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,22±0,021	1,19±0,024	1,14±0,024	1,35±0,024 *	1,00±0,022 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	1,13±0,025	1,15±0,021	1,02±0,021 *	1,18±0,018	0,95±0,015 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,19±0,026	1,24±0,020	1,04±0,030 *	1,25±0,023	1,04±0,0218 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,21±0,023	1,20±0,023	1,01±0,019 *	1,14±0,024	1,01±0,017 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ентероцитів	1,12±0,021	1,13±0,023	0,96±0,018 *	1,02±0,021 *	0,98±0,018 *
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі епітелію брунеровських залоз	1,26±0,023	1,19±0,032	1,02±0,021 *	1,04±0,030 *	1,04±0,025 *

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками до і після лікування

Зазначені зміни є більш вираженими у пацієнтів із наявністю токсигенних штамів (cagA, vacA). Запропоновані схеми терапії дозволяють суттєво покращити

щити стан СОШ та ДПК при ПВ за її поєднання з АГ і ЦД2, асоційованими з токсигенних штамів. Однак, комбінація із пробіотиком і антигелікобактерними схемами лікування дає суттєвий позитивний результат.

Таблиця 6

Морфологічні показники слизоутворення слизової оболонки шлунка у хворих на пептичну виразку у поєднанні з артеріальною гіпертензією після лікування, $M \pm m$

Показники	Хворі на пептичну виразку шлунка у поєднанні з артеріальною гіпертензією, n=31				
	До лікування n=31	Група IV-АО n=8	Група IV-БО n=8	Група IV-ВО n=7	Група IV-ГО n=8
Оптична густина PAS-реакції в слизистих шийкових клітинах (відн.од. опт.густини)	0,324± 0,0020	0,322± 0,0022	0,354± 0,0024 *	0,328± 0,0022	0,369± 0,0024 *
Оптична густина PAS-реакції в покривному епітелії (відн.од. опт.густини)	0,263± 0,0018	0,264± 0,0021	0,278± 0,0024 *	0,262± 0,0023	0,295± 0,0026 *
Оптична густина PAS-реакції в поверхневому слизу (відн.од. опт.густини)	0,186± 0,0015	0,181± 0,0015	0,198± 0,0019 *	0,190± 0,0015	0,199± 0,0018 *
Оптична густина PAS-реакції в келихоподібних клітинах (відн.од. опт.густини)	0,290± 0,0019	0,298± 0,0024 *	0,304± 0,0027 *	0,274± 0,0021 *	0,298± 0,0023 *
Оптична густина PAS-реакції в клітинах бруннеровських залоз (відн.од. опт.густини)	0,381± 0,0028	0,396± 0,0022 *	0,398± 0,0023 *	0,366± 0,0023 *	0,384± 0,0029

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками до і після лікування

У групі хворих з вперше виявленою ПВШ та ДПК у поєднанні з АГ і ЦД 2 при використанні традиційної схеми лікування I лінії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ерадикаційна терапія була ефективною у 5 осіб (71,4%), при комбінації даної схеми із пробіотиком - у 7 осіб (87,5%). При використанні квадротерапії (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10

днів) ефективність ерадикаційної терапії становить 71,4% (у 5 осіб), а у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб); при використанні «послідовної терапії» (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) ефективність ерадикації – 75% (у 6 осіб), у поєднанні з пробіотиком – 85,7% (у 6 осіб); при використанні терапії з фуразолідомом (езомепразол 20 мг 2 р/д, амоксицилін 1,0 г 2 р/д, кларитроміцину 500 мг 2 рази протягом 10 днів) – 85,7% (у 6 осіб) та у комбінації з пробіотиком – 87,5% (у 7 осіб).

Обґрунтування результатів. Оцінюючи стан ендотелію встановлено, що за наявності генів *cagA+vacA+* у хворих на ПВШ виявлені вираженні порушення ендотеліальної функції, зокрема - підвищений відсоток судин з явищами десквамації ендотелію, зменшений об'єм ядер ендотелію на фоні підвищеного коефіцієнту варіації розподілу ядерного хроматину в ядрах ендотеліоцитів у порівнянні з групою хворих на ПВШ при наявності генів *cagA+* або *vacA+*. При поєднанні ПВШ із АГ з урахуванням генів *cagA+vacA+* показники ендотеліальної дисфункції суттєво посилюються у порівнянні з групою хворих на ПВШ у поєднанні з АГ з урахуванням генів *cagA+* або *vacA+*.

Досліджено, що оптична густина PAS-реакції за наявності генів *cagA+vacA+* у хворих на ПВШ в порівнянні з хворими на ПВШ за наявністю генів *cagA+* або *vacA+* у всіх вивчених структурах вказує на більш виражене порушене слизоутворення. Причому, при наявності АГ 2 у поєднанні з ПВШ відмічається подальше поглиблення порушень процесів слизоутворення.

В цілому ефективність ерадикації в контрольних групах склала 75,9%, в основних – 87,1%.

Висновок. За даними результатів встановлено, що прояви запальних реакцій, які оцінені не тільки по рівню запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, але також і з урахуванням таких явищ ексудації як набряк строми, стаз крові і садж еритроцитів, крововиливи. Рівень десквамації покривного епітелію вказував на рівень альтерації (ушкодження) цих клітин. У хворих на пептичної виразки шлунка у поєднанні артеріальною гіпертензією стан слизової оболонки шлунка супроводжується вираженими змінами даних показників.

Література

1. Вдовиченко ВІ, Меренцова ОО, Демидова АЛ. Ефективність антигелікобактерної терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони з використанням препаратів «Проксіум» та «Лаціум». Сучасна гастроентерологія. 2012;5:100-2.
2. Давиденко ІС. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальну модифікацію білків. Український медичний альманах. 2013;16(3):180-1.
3. Жакун ІБ, Жакун ВМ. Helicobacter pylori, запалення та ліпіди. Сучасна гастроентерологія. 2006;5:16-20.
4. Исаков ВА. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori - Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012;2:4-23
5. Козирєва ТЄ. Вплив інфекції helicobacter pylori на перебіг ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2016;5(91).28-33.
6. Макаренко ЕВ, Воропаєва АВ, Матвеевко МЕ. Влияние генотипов Helicobacter Pylori на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009;8:88-96.
7. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13(2):268-72.
8. Ткач СМ, Левченко АР, Онищук ЛЮ. Інфекція Helicobacter pylori і позашлункові захворювання. Сучасна гастроентерологія. 2015;6(86):89-95.
9. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ Ерадикація Helicobacter pylori: як досягти підвищення ефективності терапії? Сучасна гастроентерологія. 2015. 2(82): 66-72.
10. Файзуллина РА. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Практична медицина [Інтернет]. 2011 Чер [цитовано 2017 Трав

- 29];1. Доступно: <http://mfvt.ru/factory-patogennosti-i-virulentnosti-helicobacter-pylori-i-ix-rol-v-razvittii-xelikobakter-associovannoj-gastroduodenalnoj-patologii/>
11. Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: Is it a myth or fact? Saudi J. Gastroenterol. 2011 May-Jun;17(3):165-9. doi: 10.4103/1319-3767.80377.
 12. Baudron CR, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2013 Sep;18 Suppl 1:44-51. doi: 10.1111/hel.12077.
 13. Beswick, EJ, Suarez G, Reyes VE. H. pylori and host interactions that influence pathogenesis. World J. Gastroenterol. 2006 Sep 21;12(35):5599–5605. doi: 10.3748/wjg.v12.i35.5599
 14. Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the Helicobacter pylori CagA and VacA toxins and disease. Gut Microbes. 2013 Mar-Apr;4(2):101-17. doi: 10.4161/gmic.23797.
 15. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? Isr Med Assoc J. 2008 Jul;10(7):494-8.
 16. Kansau I, Guillain F, Thiberge JM, Labigne A. Nickel binding and immunological properties of the c-terminal domain of the Helicobacter pylori GroES homologue (HSPA). Mol Microbiol. 1996 Dec;22(5):1013-23.
 17. Kim A, Servetas SL, Kang J, Kim J, Jang S, Cha HJ, et al. Helicobacter pylori bab Paralog Distribution and Association with cagA, vacA, and homA/B Genotypes in American and South Korean Clinical Isolates. PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):0137078. doi: 10.1371/journal.pone.0137078.
 18. Koch M, Meyer TF, Moss SF. Inflammation, immunity, vaccines for Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2013;18(1):18-23. doi: 10.1111/hel.12073.
 19. Kozyrieva T, Kolesnikova E, Shut I. Correlation of Helicobacter pylori infection with development of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease

in association with type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257):24-9.

20. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016 Sep;21(1):3-7. doi: 10.1111/hel.12332

21. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3942-4.

22. Wang HJ, Kuo CH, Yeh AA, Chang PC, Wang WC. Vacuolating toxin production in clinical isolates of *Helicobacter pylori* with different *vacA* genotypes. *J Infect Dis*. 1998 Jul;178(1):207-12.

23. Yao-Jong Y, Ching-Chun C, Hsiao-Bai Y, Cheng-Chan L, and Bor-Shyang S. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF κ B pathways *BMC Microbiol*. 2012;12:38. doi: 10.1186/1471-2180-12-38 [Eл. pecыпc <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340303/>].

24. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, Canos DA, Rott D, Csako G, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):36-41. doi: 10.1161/01.CIR.0000105513.37677.B3