

Г.Ш. ИСАЕВА

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.3

## Детекция *Helicobacter pylori* у больных хроническим холециститом с генотипированием изолятов

Исаева Гузель Шавхатовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии

420139, г. Казань, ул. Р. Зорге, д. 113, кв. 150, д. 8-917-936-66-46, e-mail: guisaeva@rambler.ru

Предпринято обнаружение *H.pylori* у больных хроническим холециститом с использованием морфологических (цитологический, гистологический, иммуногистохимический) и молекулярно-генетических методов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии возможной роли желчотолерантных штаммов *H.pylori* (преимущественно *cagA* и *babA2* негативных) в патогенезе воспалительных заболеваний билиарного тракта.

**Ключевые слова:** холецистит, *Helicobacter pylori*, генотипы.

G.S. ISAEVA

Kazan State Medical University

## Detection of *Helicobacter pylori* in patients chronic cholecystitis with genotyping of isolates

It is attempted detection of *H.pylori* in patients with chronic cholecystitis using morphological (cytological, histological, immunohistochemical) and molecular genetic techniques. The results indicate the presence of a possible role biletolerant strains of *H.pylori* (predominantly *cagA* and *babA2* negative) in the pathogenesis of inflammatory diseases of the biliary tract.

**Keywords:** cholecystitis, *Helicobacter pylori*, genotype.

В настоящее время общепризнанной является роль *Helicobacter pylori* в патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и злокачественных новообразований (желудочной аденокарциномы и MALT-лимфомы). В научном сообществе активно обсуждается вопрос о связи *H.pylori*-инфекции с заболеваниями кишечника, желчного пузыря, печени, поджелудочной железы, а также болезнями сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы, кожи и др. [6]. В пользу гипотезы о возможной роли *H.pylori*-инфекции в патогенезе хронических воспалительных заболеваний билиарного тракта свидетельствуют многочисленные данные независимых исследований [3, 4, 5, 13]. В настоящее время научным сообществом рассматривается вопрос о значении этого микроорганизма в патологии желчного пузыря и желчных путей: является ли *H.pylori* этиологическим фактором или выполняет кофакторную роль? [10].

**Целью данного исследования** являлось выявление *H.pylori* у больных хроническим холециститом для определения значимости инфицирования в развитии хронических воспалительных заболеваний билиарного тракта.

### Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (11 мужчин, 31 женщина, средний возраст — 38,6 лет) с диагнозом «хронический некалькулезный холецистит» (ХНХ) и 30 пациентов (27 женщин, 3 мужчин, средний возраст 58,3 года) с диагнозом «хронический калькулезный холецистит» (ХКХ). Контрольную группу составили 30 пациентов (11 мужчин, 19 женщин, средний возраст — 38,8 лет) без патологии билиарной системы. Материалом для исследования служили образцы желчи, взятые при дуоденальном зондировании (216 проб), биоптаты слизистой оболочки шейки желчного пузыря и желчного протока (15 образцов), желчь (18 проб), отобранные при оперативном вмешательстве. Для обнаружения *H.pylori* в исследуемом материале использовали цитологический, гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы (ПЦР) с последующим генотипированием изолятов.

Флаконы с материалом доставляли в цитологическую лабораторию сразу же после отбора материала. Фиксированные мазки окрашивали катионовым синим О (основным) [1]. Бактерии *H.pylori* обнаруживали по типичной морфологии —

Таблица 1.

Частота обнаружения *H. pylori* при микроскопическом исследовании желчи

Группа	Порция А	Порция В	Порция С
Группа больных ХНХ (n=42)	36 (85,7±5,4%)	21 (50±7,7%)	22 (52,3±7,7%)
Контрольная группа (n=30)	6 (20±7,3%)	2 (6,67±4,56%)	3 (10±5,48%)

S-образно изогнутые палочки спиралевидной формы. Морфологические изменения слизистой оболочки желчного пузыря и протоков оценивали в виде пролиферации, деструкции, метаплазии желчного эпителия.

Для гистологического исследования образцы слизистой оболочки шейки желчного пузыря фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы, изготовленные на санном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического обнаружения *H. pylori* использовали парафиновые срезы тех же блоков с применением авидин-биотино-пероксидазного метода по схеме, рекомендованной фирмой-производителем DakoCytomation (Дания). В качестве первичных антител были использованы поликлональные антитела к *H. pylori* (BO471) с применением системы LSAB2 Kits с диаминобензидином и докраской ядер гематоксилином Гарриса [2].

Для молекулярно-генетического исследования пробы желчи и тканей помещали в стерильные пробирки типа Эппендорф. Выделение ДНК из биопроб производили с использованием набора «Хеликопол» (НПФ «Литех», г. Москва). Выделение ДНК из желчи производили из каждой порции, разделенной предварительно на два образца: цельной желчи и осадка разведенной желчи 1:10. Амплификацию специфических фрагментов генома *H. pylori* производили по методике, предложенной НПФ «Литех». Определяемыми фрагментами ДНК являлись гомологичные участки гена *ureC* *H. pylori*. Кроме того, проводился анализ положительного и отрицательного (деионизованная вода) контрольных образцов для оценки чистоты эксперимента и исключения возможности контаминации. Выявление амплифицированных фрагментов осуществляли путем их электрофоретического разделения в 2%-ном геле с добавлением 1%-го раствора бромистого этидия и визуализации в виде светящихся полос, соответствующих 492 п.н.о., под действием ультрафиолетового свечения. Результаты документировали с помощью видеосистемы для регистрации гелей DNA Analyzer (НПФ «ЛИТЕХ», Россия).

Для генотипирования изолятов *H. pylori* в отношении *cagA*, *vacA*, *babA* использовали набор реагентов НПФ «Литех»: «Хеликопол СА», «Хеликопол ВА», «Хеликопол ВА» (Москва), согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Для вычисления средних величин, средней квадратичной ошибки, критерия достоверности разности средних величин использовали программный пакет Microsoft Office 2000 и Statistica 6.0 for Windows.

### Результаты и их обсуждение

При микроскопическом исследовании желчи больных ХНХ и контрольной группы частота обнаружения *H. pylori* варьировала в зависимости от порции. Результаты представлены в таблице 1.

При цитологическом исследовании образцов желчи, полученной из желчных протоков больных хроническим некалькулезным холециститом, была выявлена пролиферация эпителия желчных протоков в 25 случаях (59,5%±7,5), дистрофические изменения в 15 случаях (35,7±7,4%), метаплазия в 2 случаях (4,7±3,2%). При этом выявленные морфологические изменения сочетались с колонизацией *H. pylori* в 15 (60%) случаях про-

лиферации, в 5 случаях дистрофии (33,3%) и 2 (100%) случаях метаплазии.

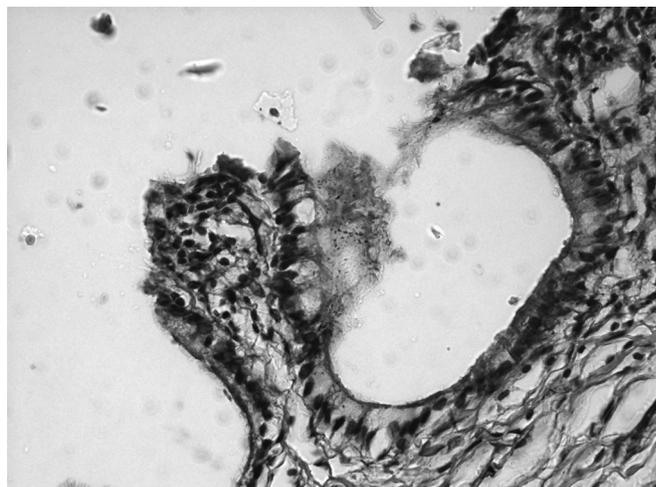
В образцах желчи, полученной у пациентов контрольной группы, лейкоцитарная инфильтрация была выявлена в 10 случаях (33,3±1,49%), пролиферация

желчного эпителия у 4 больных (13,3±6,2%), единичные метапластически измененные клетки у 1 больного (3,4±3,26%), в половине случаев слизистая желчного эпителия была без изменений (50±9,13%).

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желчного пузыря больных хроническим калькулезным холециститом выявлена склеро-липomatозная трансформация стенки желчного пузыря с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией, а также начальная атрофия желчного эпителия с урежением и деформацией ворсин, в патологическом секрете желез выявлены скопления микроорганизмов, в том числе S- и S-образно изогнутые палочки (рис. 1).

Рисунок 1.

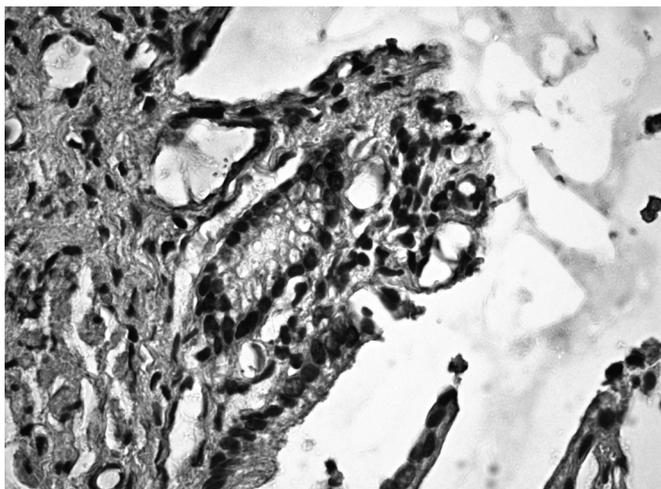
Скопления микроорганизмов в просвете железы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x400



При иммуногистохимическом исследовании тех же препаратов были видны коричневые спиралевидные S-образные бактерии, адгезированные на апикальном конце железистого эпителия. Количественно в пяти полях зрения можно было оценить слабую обсемененность слизистой оболочки желчного пузыря (рис. 2). Иммуногистохимически *H. pylori* — инфицирование было диагностировано в одном случае как слабоположительный результат и в двух случаях как сомнительный.

При ПЦР-анализе клинических образцов, отобранных у 42 больных ХНХ, ДНК *H. pylori* была обнаружена у 21 больного (в 50% случаев). При сравнении частоты обнаружения ДНК *H. pylori* в порциях желчи В и С было установлено, что достоверно чаще выявляли *ureC* ген в желчи из желчных протоков (порция С), чем из желчного пузыря (порция В) ( $p < 0,001$ ): во всех случаях ДНК *H. pylori* была выделена только из порции С, тогда как все образцы порции В были *H. pylori*-негативными. ПЦР-анализ образцов, отобранных у больных ХХХ, показал, что ДНК *H. pylori* была выявлена у двух пациентов (6,7%): в одном образце желчи и одном образце ткани желчного пузыря. В контрольной группе, состоящей из 30 человек, ни в одном образце желчи ДНК *H. pylori* не была обнаружена.

**Рисунок 2.**  
Иммуногистохимическое обнаружение *H.pylori* в просвете железы. Увеличение  $\times 400$



Генотипирование изолятов *H.pylori*, выделенных из билиарного тракта, показало, что все выделенные образцы ДНК *H.pylori* имели *vacA* ген, но в различных аллельных вариациях: *vacAm1* — 4 (17,4%), *vacAm2* — 10 (43,5%), *vacAs1* — 16 (69,6%), *vacAs2* — 9 (39,1%), *vacAs1/s2* — 6 (26,1%). Частота обнаружения *cagA* и *babA2* составила 39,1% и 23,8% соответственно. Исследование выявило выраженную гетерогенность генотипов, хотя достоверного преобладания какого-либо генотипа выявлено не было (табл. 2).

**Таблица 2.**  
Распределение *Tox+* и *Tox-* генотипов *H.pylori*, выделенных у больных хроническим холециститом

Генотипы	Количество случаев (n=23), n/%
Тип I CagA+VacA+	9 (39,1%)
Тип Ia CagA+VacA-	0
Тип Ib CagA-VacA+	6 (26,1%)
Тип II CagA-VacA-	8 (34,8%)

При сравнительном изучении частоты обнаружения *H.pylori* в различных порциях было установлено, что в образцах дуоденальной порции микроскопически выявляли этот микроорганизм чаще, чем в протоковой и пузырной порции ( $p < 0,05$ ). При этом бактерия сохраняла свою типичную морфологию: *H.pylori* имел форму С-образно изогнутых палочек. ПЦР-анализ показал, что в порции С желчи *ureC* ген был выявлен в 76,2% образцов, хотя в порции В ДНК *H.pylori* не была обнаружена.

Противоречивость данных по частоте выявления *H.pylori* в порции В желчи при использовании молекулярно-генетического и цитологического методов может быть обусловлена различными причинами, главной из которых, возможно, является различная чувствительность методов детекции. Известно, что ПЦР по 16S rRNA дает положительные результаты при содержании бактерий более  $10^3$  КОЕ/мл, число положительных находок значительно повышается при сочетании ПЦР с ДНК-гибридизацией и секвенированием [13]. Преимущественно отрицательные результаты по выявлению ДНК *H.pylori* в порции

В, полученные в нашем исследовании, возможно, могут быть связаны с ингибирующим действием на ПЦР желчных кислот, концентрация которых существенно (в десять раз) различается в желчном пузыре и протоках, либо связаны с низкой степенью обсемененности *H.pylori* в желчном пузыре.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных хроническим холециститом желчь отчасти сохраняет ингибирующую роль, но микроорганизмы восходящим (дуоденогенным путем) способны колонизировать желчный эпителий. Результаты исследования указывают на существование желчотолерантных штаммов *H.pylori*. Но закономерно возникает вопрос: каковы же механизмы их формирования? Пока можно сделать только предположения, что в их возникновении могут играть роль эффлюкс-системы. Известно, что кишечные бактерии (например, сальмонеллы) толерантны к высокому уровню желчных солей. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий, выполняющая барьерную функцию, играет важную роль в механизме резистентности к действию желчи, но она только замедляет инфлюкс ее компонентов.

Основная роль в этом процессе принадлежит активным энергозависимым эффлюкс-системам. В частности, у *E.coli* обнаружена система AcrAB, которая экспортирует из клетки широкий набор веществ, способных вызвать гибель клетки: растворители, детергенты, красители, антимикробные препараты [16]. Эта же система выкачивает из клетки соли желчных кислот и жирные кислоты, как только их внутриклеточное содержание повысится более чем в два раза, при этом мембранные везикулы накапливают таурохолат и выводят его из клетки [12].

Эффлюкс-системы обнаружены и у *H.pylori*. В частности, они играют важную роль в сохранении гомеостаза ионов металлов, необходимого для адаптации этой бактерии в слизистых оболочках [14]. Возможно, что сходный защитный механизм принимает участие в формировании толерантности *H.pylori* к солям желчных кислот. Желчь может выполнять роль селекционера в отборе желчотолерантных штаммов *H.pylori*. Их селекция может начинаться уже в желудке у пациентов с желчным рефлюксом. В нашем исследовании у большинства больных хроническим холециститом был выявлен желчный рефлюкс, при этом во всех случаях он был ассоциирован с колонизацией желчного эпителия *H.pylori*. Полученные результаты коррелируют с данными китайских исследователей, которые отметили, что у пациентов с хроническим холециститом, инфицированных *H.pylori*, желчный рефлюкс встречается достоверно чаще, чем у здоровых лиц и у неинфицированных больных [5].

Но, по-видимому, не у всех инфицирование *H.pylori* заканчивается колонизацией билиарного тракта; вероятно, процессы адгезии, колонизации и персистенции зависят от ряда других факторов. Возможно, в колонизации органов билиарной системы принимают участие штаммы *H.pylori*, имеющие генотип, отличный от штаммов, колонизирующих желудочный эпителий. Генотипирование выделенных изолятов показало наличие той или иной аллели гена *vacA* во всех образцах. Известно, что *vacA* стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эукариотических клетках [9]. По данным литературы, штамм *H.pylori* с генотипом *vacAs2/m2* проявляет незначительную токсическую активность [17], тогда как штаммы *H.pylori* с генотипом *vacA s1/m1* и *vacA s1/m2* имеют максимальный или средний уровень секреции цитотоксина, соответственно. В обследуемой нами выборке у 69,6% больных обнаружен ген *vacAs1*, при этом штаммы *H.pylori* отличал средний и незначительный уровень секреции вакуолизирующего токсина, так как большинство штаммов имели m2 аллельный вариант *vacA* гена. Известно, что белки Bab (*blood group antigen-binding adhesion* — адгезин, ассоциированный с группой крови), гены которых (*babA* и *babB*)



присутствуют в виде нескольких аллелей [7], обуславливают адгезию *H. pylori* с системой антигенов Lewis на эпителиальных клетках желудка. Исследование *babA2* гена показало его присутствие у незначительного количества изолятов *H. pylori* — в 23,8% случаях.

Полученные данные позволяют предположить, что белковые адгезины *BabA* в процессе прикрепления *H. pylori* к клеткам билиарной системы не играют значительной роли. Известно, что *cag* ген является маркером присутствия «островка патогенности» (*cag-PAI*), в котором сосредоточены более 40 генов патогенности *H. pylori*. В нашем исследовании только 39,1% изолятов *H. pylori*, выделенных из желчи, имели этот ген, большинство же были *cag*-негативными. Полученные нами данные коррелируют с результатами других исследователей. Так, в работах Stalke P. и соавт. (2005) [15], Pirouz T. и соавт. (2009) [11] было показано, что в большинстве случаев в образцах тканей печени больных гепатобилиарными заболеваниями обнаруживают *cagA*-отрицательные штаммы *H. pylori*. В то же время, по данным многочисленных исследований, из биоптатов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки преимущественно выделяются *cagA*- и *vacA*-положительные штаммы.

Явление специфичной колонизации билиарного тракта штаммами *H. pylori*, отличными от таковых, колонизирующих желудок или двенадцатиперстную кишку, возможно, объясняется наличием определенных рецепторов в тканях билиарной системы и условий, в которых определенные штаммы оказываются более успешными, а другие элиминируются. Другое возможное объяснение может быть связано с тем, что на начальном этапе инфицирования потеря «островка патогенности» *cagA* штаммами *H. pylori* может стать полезной ввиду его высокой иммуногенности, тем самым способствовать задержке таких бактерий в гепатобилиарном тракте. Возможно, этим можно объяснить, что в исследуемой нами группе больных более половины (60,9%) пациентов являются носителями *cagA*-отрицательных штаммов *H. pylori*.

Обнаружение *H. pylori* в желчи пациентов с хроническим холециститом, подтвержденное молекулярно-генетическим и цитологическим методами, и наличие достоверных различий между опытной и контрольной группами может указывать на наличие возможной связи между *H. pylori*-инфекцией и этим заболеванием. При цитологическом исследовании морфологические изменения слизистой оболочки желчного пузыря в опытной группе выявляли достоверно чаще, чем в контрольной, при этом большинство случаев лейкоцитарной инфильтрации, пролиферации и кишечной метаплазии сочеталось с колонизацией *H. pylori*.

Данные, полученные в ходе исследования, коррелируют с данными других исследователей. Kuroki T. и соавт. (2002) выявили повышение пролиферации эпителия желчного пузыря при хроническом калькулезном холецистите в случае инфицирования *H. pylori*, тогда как в неинфицированном эпителии уровень пролиферации значительно ниже [8]. Chen D.-F. и соавт. (2008) при изучении воздействия штаммов *H. pylori*, выделенных из желчного пузыря, на первичные культуры эпителиальных клеток желчного пузыря человека обнаружили выраженное цитопатическое действие. Измерение активности клеточных ферментов показало повышение их уровня в культуральной жидкости при внесении микробной взвеси *H. pylori* и ультразвуковых фильтратов в различных разведениях, свидетельствующее о повреждении клеточных мембран эпителиальных клеток желчного пузыря и «утечке» энзимов. Хотя при заражении клеточных культур ультразвуковыми фильтратами повреждающий эффект был слабее, а повышение уровня ферментов незначительным по сравнению с заражением супернатантами *H. pylori*. Это может быть связано с тем, что липополисахарид клеточной

стенки (основной токсин, образующийся при гибели *H. pylori* в ультразвуковых фильтрах) имеет менее выраженный токсический эффект, чем цитотоксины *CagA* и *VacA*, выделяемые *H. pylori* прижизненно [4].

Хронический холецистит большинство авторов рассматривают как начальную стадию желчнокаменной болезни, так как при воспалительном процессе в желчном пузыре изменяется биохимическая структура желчи, и желчь приобретает литогенные свойства. Желчекаменная болезнь — это заболевание, достаточно часто встречающееся в патологии билиарной системы. Процесс формирования желчных камней окончательно не установлен: от первоначальной стадии образования ядра до конечной стадии проходит длительное время, что затрудняет динамическое наблюдение за этим процессом. Существует множество теорий литогенеза, одной из них является гипотеза о бактериальной природе образования камней. Здесь обнаруживают облигатные анаэробы (бактероиды, порфиромонады, превотеллы и др.), факультативные анаэробы (кокки, псевдомонады, клебсиеллы, акинетобактеры, коринебактерии и др.), микроаэрофилы (кампилобактеры, хеликобактеры).

В нашем исследовании частота обнаружения *H. pylori* при калькулезном холецистите была достоверно ниже, чем при некалькулезном ( $p < 0,01$ ), что было подтверждено как молекулярно-генетическим, так и гистологическим и иммуногистохимическим методами. При гистологическом исследовании тканей желчного пузыря было обнаружено изменение складчатости слизистой оболочки, сглаженность рельефа и дистрофия эпителия, сочетающиеся с выраженной межэпителиальной инвазией микробной флорой, представленной *S*-образно изогнутыми бактериями. Иммуногистохимическое исследование подтвердило видовую принадлежность выявленных извитых бактерий к *H. pylori*, а также позволило выявить закономерности колонизации желчного эпителия: преимущественно бактерии прикреплялись к апикальной части железы. Существенная разница выявления *H. pylori* при некалькулезном и калькулезном холецистите может быть объяснена уменьшением количества рецепторов на поверхности, способствующих адгезии микроорганизма, после образования камней. Возможно, *H. pylori* запускает процесс воспаления слизистой оболочки желчного пузыря, приводя к развитию некалькулезного холецистита, на более поздних этапах подключаются другие факторы экзогенного и эндогенного характера, ведущие к формированию камней.

### Выводы

1. Результаты исследования указывают на существование желчотолерантных штаммов *H. pylori* с колонизацией преимущественно апикальной части железистого эпителия желчного пузыря.

2. В колонизации желчных путей патогенетическое значение могут иметь штаммы *H. pylori* *cagA*, *babA*-негативные, *vacA*-позитивные, но отличающиеся преобладанием *m2* аллельного варианта, имеющего незначительный уровень токсической активности.

Таким образом, полученные данные указывают на наличие возможной связи между *H. pylori* и развитием воспалительных заболеваний билиарного тракта. Возможно, анатомо-функциональная взаимосвязь гастро-дуоденальной и билиарной систем является одной из причин общности патологических механизмов развития сочетанной патологии. Объединяющим фактором здесь может служить инфицирование *H. pylori*, хотя патогенетические механизмы участия этого микроорганизма в развитии заболеваний желчевыводящих путей пока неясны. Надеемся, что дальнейшие исследования в этом направлении помогут их расшифровать.

## ЛИТЕРАТУРА

- Исаева Г.Ш. Окраска катионовым синим О для цитологического выявления *Helicobacter pylori* // Исаева Г.Ш., Ефимова Н.Г., Хайрутдинова Г.Н. / Клиническая диагностика, 2009. — № 5. — С. 19-20, 37.
- Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань: Титул, 2004. — 450 с.
- Apostolov E. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods // Apostolov E., Abu Al-Soud W., Nilsson I. et al. / Scand J Gastroenterol., 2005. — Vol. 40. — P. 96-102.
- Chen D.F. *Helicobacter pylori* damages human gallbladder epithelial cells in vitro // Chen D.F., Hu L., Yi P. et al. / W J Gastroenterol., 2008. — Vol. 14 (45). — P. 6924-6928.
- Chen D.F. *H. pylori* are associated with chronic cholecystitis // Chen D.F., Hu L., Yi P., Liu W.W. et al. / W J Gastroenterol., 2007. — Vol. 13. — № 7. — P. 1119-1122.
- Figura F. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection / Figura F., Franceschi F., Santucci A. et al // *Helicobacter*, 2010. — Vol. 15 (suppl. 1). — P. 60-69.
- Ilver D. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging // Ilver D., Arnqvist A., Ogren J. et al / Science, 1998. — Vol. 279. — P. 373-377.
- Kuroki T. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis // Kuroki T., Fukuda K., Yamanouchi K. et al / Hepato-Gastroenterol., 2002. — Vol. 49. — P. 648-651.
- Luenk R.D. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. R.D. // Luenk, P.T. Johnson, B C. David / J Med Microbiol 1988; 26:93-9.
- Pellicano R. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? // R. Pellicano, A. Menard, M. Rizzetto, F. Megraud // Lancet. Infect. Dis., 2008. — Vol. 8 (4). — P. 254-260.
- Pirouz T. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases using the amplification method // T. Pirouz, L. Zounubu, H. Keivani et al. // Dig Dis Sci. — 2009. — Vol. 54 (7). — P. 1456-1459.
- Rosenberg E.Y. Bile salts and fatty acids induce the expression of *Escherichia coli* AcrAB multidrug efflux pump through their interaction with Rob regulatory protein // E.Y. Rosenberg, D. Berten-thal, M.L. Nilles et al // Mol. Microbiol., 2003. — Vol. 48 (6). — P. 1609-19.
- Silva C.P. Association of the *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholecystitis // C.P. Silva, J.C. Pereira-Lima, A.G. Oliveira et al. // J. Clin. Microbiol., 2003. — Vol. 41 (12). — P. 5615-5618.
- Stahler F.N. The novel *Helicobacter pylori* CznABC metal efflux pump is required for cadmium, zinc, and nickel resistance, urease modulation, and gastric colonization // F.N. Stahler, S. Odenbreit, R. Haas et al / Infect. Immun., 2006. — Vol. 74. — P. 3845-3852.
- Stalke P. Detection of *Helicobacter* species in liver and stomach tissues of patients with chronic liver disease using polymerase chain reaction- denaturing gradient gel electrophoresis and immunohistochemistry // P. Stalke, W. Abu Al-Soud, K.P. Bielawski et al. / Scand. J Gastroenterol., 2005. — Vol. 40. — P. 1032-1041.
- Thanassi D.G. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli* // D.G. Thanassi, L.W. Cheng, H. Nikaido / J. Bacteriol., 1997. — Vol. 179 (8). — P. 2512-8.
- Van Doorn L. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori* vacA // Van Doorn L. / J. Clin. Microbiol., 1998. — N. 36. — P. 2597-2603.



**WWW.KZNMED.RU**  
КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ  
**БЕСПЛАТНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ АДРЕСА**  
С ЗАЩИТОЙ ОТ СПАМА, С ДОСТУПОМ С ЛЮБОГО  
КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ТЕЛЕФОНА, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ  
ПРИЕМА БОЛЬШИХ ФАЙЛОВ, КАЛЕНДАРЕМ  
И МНОЖЕСТВОМ ДРУГИХ ФУНКЦИЙ.

ВАШ НОВЫЙ УДОБНЫЙ АДРЕС @KZNMED.RU

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА**  
**«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

**В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140**

**В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848**

**ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ**