

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-51-57

УДК: 579.61:616–094

## Бактерицидный эффект низкотемпературной плазмы в отношении *Helicobacter pylori* in vitro

Жуховицкий В. Г.<sup>1,3</sup>, Казакова М. В.<sup>1</sup>, Сысолятина Е. В.<sup>1,4</sup>, Лолейт Р. А.<sup>2</sup>, Лаврикова А. Я.<sup>1</sup>, Софронов А. В.<sup>2</sup>, Ермолаева С. А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Кинетика», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия

## Bactericidal effect of low-temperature plasma against *Helicobacter pylori* in vitro

V. G. Zhukhovitsky<sup>1,3</sup>, M. V. Kazakova<sup>1</sup>, E. V. Sysolyatina<sup>1,4</sup>, R. A. Loleit<sup>2</sup>, A. Ya. Lavrikova<sup>1</sup>, A. V. Sofronov<sup>2</sup>, S. A. Ermolaeva<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> "Gamaleya National Research Centre for Microbiology and Immunology", Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> "Kinetika Co., Ltd", Moscow, Russia

<sup>3</sup> "Sechenov The First Moscow Medical University", Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> "Moscow Institute of Physics and Technology (State Research University)", Moscow, Russia

**Для цитирования:** Жуховицкий В. Г., Казакова М. В., Сысолятина Е. В., Лолейт Р. А., Лаврикова А. Я., Софронов А. В., Ермолаева С. А. Бактерицидный эффект низкотемпературной плазмы в отношении *Helicobacter pylori* in vitro. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 51–57. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-51-57

**For citation:** Zhukhovitsky V. G., Kazakova M. V., Sysolyatina E. V., Loleit R. A., Lavrikova A. Ya., Sofronov A. V., Ermolaeva S. A. Bactericidal effect of low-temperature plasma against *Helicobacter pylori* in vitro. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 51–57. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-51-57

**Жуховицкий Владимир Григорьевич**, к.м.н., с.н.с., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов; профессор кафедры инфектологии и вирусологии; Scopus ID: 57194386794, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>

**Казакова Маргарита Викторовна**, лаборант-исследователь лаборатории экологии возбудителей инфекций

**Сысолятина Елена Владимировна**, к.б.н., с.н.с. лаборатории экологии возбудителей инфекций; с.н.с. лаборатории физики активных сред; Scopus ID: 36718248600, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1168-4159>

**Лолейт Роман Артурович**, ведущий инженер

**Лаврикова Александра Яковлевна**, лаборант-исследователь лаборатории экологии возбудителей инфекций; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8510-6503>

**Софронов Алексей Васильевич**, к.ф.-м.н., генеральный директор; Scopus ID: 7003319755

**Ермолаева Светлана Александровна**, д.б.н., в.н.с., заведующая лабораторией экологии возбудителей инфекций; в.н.с. лаборатории физики активных сред; Scopus ID: 56030571900, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-6816>

**Vladimir G. Zhukhovitsky**, Head of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms; Department of Infectology and Virology, professor, MD, PhD; Scopus ID: 57194386794, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>

**Margarita V. Kazakova**, Research Assistant of the Laboratory of Ecology of Pathogenic Bacteria; Department of Natural Focal Infectious Diseases

**Elena V. Sysolyatina**, Senior researcher of the Laboratory of Ecology of Pathogenic Bacteria; Department of Natural Focal Infectious Diseases, PhD; Scopus ID: 36718248600, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1168-4159>

**Roman A. Loleit**, KinetikaLab CEO, Lead Engineer

**Alexandra Ya. Lavrikova**, Research Assistant of the Laboratory of Ecology of Pathogenic Bacteria Department of Natural Focal Infectious Diseases; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8510-6503>

**Aleksey V. Sofronov**, KinetikaLab CEO, General Director; Scopus ID: 7003319755

**Svetlana A. Ermolaeva**, Head of the Laboratory of Ecology of Pathogenic Bacteria; Department of Natural Focal Infectious Diseases, ScD; Scopus ID: 56030571900, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-6816>

✉ **Corresponding author:**

**Жуховицкий Владимир Григорьевич**  
Vladimir G. Zhukhovitsky  
[zhukhovitsky@rambler.ru](mailto:zhukhovitsky@rambler.ru)

## Резюме

Целью данной работы была оценка бактерицидного эффекта гелиевой плазмы в отношении *Helicobacter pylori* в условиях *in vitro*.

Гелиевая низкотемпературная плазма (НТП) генерировалась при помощи высоковольтного генератора со скоростью прокачки газа 2.5 л/мин, расстояние до поверхности образца составляло 10 мм. Была проведена спектральная оценка плазменного факела, а также определена скорость накопления оксида азота (II) в облученной среде. Для изучения бактерицидного действия НТП культуру *H. pylori* наносили на чашки Петри и облучали в течение 15, 30, 60, 120, 300 с. После инкубации измеряли диаметр образовавшихся зон задержки роста.

Было установлено, что НТП обладает бактерицидным эффектом в отношении *H. pylori in vitro*, этот эффект является дозозависимым и может быть опосредован комплексным воздействием ультрафиолетового излучения, формированием активных азотных и кислородных частиц и заряженных частиц.

Таким образом, НТП потенциально может быть использована для деконтаминации биомедицинского оборудования (гастроскопов) и, при модификации источника, может стать перспективным методом эрадикации хеликобактера, в том числе, антибиотикорезистентных его штаммов.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, низкотемпературная плазма, бактерицидный эффект

## Summary

The purpose of this work was to evaluate the bactericidal effect of helium plasma on *Helicobacter pylori in vitro*.

Helium plasma was generated using a high-voltage generator with a gas flow rate of 2.5 l/min; the distance to the sample surface was 10 mm. A spectral assessment of the plasma torch was carried out, and the rate of accumulation of nitric oxide in the irradiated medium was also determined. To study the bactericidal effect of NTP, *H. pylori* was seeded onto Petri dishes and plasma treated for 15, 30, 60, 120, 300 s. After incubation, the diameter of the growth inhibition zones was measured.

It was established that cold plasma had a bactericidal effect on *H. pylori in vitro*, this effect was dose-dependent and could be due to the complex effect of ultraviolet radiation, the formation of active nitrogen and oxygen particles and charged particles.

Thus, cold plasma can be used for decontamination of biomedical equipment (gastrosopes) and, when modifying a source, can be a promising method for the eradication of *H. pylori in vivo*, including antibiotic-resistant strains.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, cold plasma, bactericidal effect

## Введение

*Helicobacter pylori*, инфицирующий, в среднем, более 60% человеческой популяции [1], способен к длительной персистенции в слизистой оболочке желудка [2], манифестирующей в форме хеликобактериоза – специфического инфекционного процесса, являющегося важнейшей составляющей патогенеза хронического гастрита, язвенной болезни [3], и, возможно, некоторых форм рака желудка [4]. Коль скоро в этиопатогенезе вышеназванных заболеваний принимает участие бактерия, эрадикационной терапии по праву отводится важнейшее место в комплексе терапевтических мероприятий по их лечению [5]. Согласно действующим рекомендациям, противохеликобактерная эрадикационная терапия опирается на применение антибактериальных и антисекреторных средств [6]: двух антибиотиков (амоксциллина, кларитромицина, метронидазола и др.) и ингибитора протонной помпы (омепразола, пантопризола, лансопризола и др.) – в схемах тройной терапии, и, дополнительно, висмутсодержащего средства – в схемах квадротерапии [7]. При этом эффективность эрадикационной терапии не превышает 80% [8], что объясняется не только ростом приобретённой резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным средствам [9], но и его способностью к формированию биоплёнки [10], трансформации в дормантную форму [11], инвазии в эпителиальные

клетки [12]. Таким образом, весьма актуальным становится разработка нетрадиционных, не опирающихся на применение антибактериальных средств, подходов к эрадикации *Helicobacter pylori*: фотодинамической терапии [13], лазерной терапии [14], терапии пробиотиками [15] и др. Одним из факторов физического воздействия на популяцию *Helicobacter pylori* является низкотемпературная плазма, потенциально способная стать основой принципиально нового способа эрадикационной противохеликобактерной терапии.

Низкотемпературная газовая плазма (НТП) – это поток частично ионизированного газа, формируемого под воздействием высокочастотного электромагнитного поля. В медицинских целях используют плазму с температурой, пермиссивной для организма, т.е. около 30–40°C. В качестве газа используют воздух, благородные газы (гелий, аргон), а также их смеси. В зависимости от конструкции прибора, НТП может формироваться в виде факела, предназначенного для обработки поверхностей, либо доставляться эндоскопически для обработки внутренних полостей организма [16].

НТП обладает выраженным бактерицидным эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, бактериальных спор и одноклеточных грибов. Эффект опосредован активными компонентами НТП: заряженными

частицами, нейтральными активными частицами (озон, кислородные и азотные радикалы, формирующиеся в воздухе при столкновениях с заряженными частицами), ультрафиолетом. Вклад последнего в бактерицидный эффект для большинства случаев невелик, а результат облучения связан с синергизмом действия плазменных компонентов [17]. В зависимости от конструкции источника НТП, используемого газа, а также свойств конкретного вида бактерий, время необходимое для 99,99% уничтожения патогенных бактерий, составляет от 10–15 секунд до 20–30 минут [18]. Бактерии,

находящиеся в составе биопленок или на раневой поверхности, требуют более длительные времена обработки для достижения той же степени эффективности, что и в условиях in vitro. Тем не менее, была показана высокая эффективность НТП, в том числе, и в условиях in vivo при обработке инфицированных ран [19–20].

До настоящего времени, активность НТП в отношении *Helicobacter pylori* не была исследована. Целью данной работы была оценка бактерицидного эффекта гелиевой плазмы в отношении *Helicobacter pylori* в условиях in vitro.

## Материалы и методы

*Helicobacter pylori*. В работе был использован штамм *Helicobacter pylori* NCTC11639. Экспериментальные культуры выращивались согласно [21] в течение 48 час на среде “Columbia Agar Base” (“Becton Dickinson”, США) с дефибринированной лизированной лошадиной кровью (7% [об/об]; «ЭКОлаб», Россия) при 37 °С в генерируемой с помощью “Анохотат” (“MART”, Нидерланды) микроаэробной атмосфере (5% O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>).

Плазменный генератор. Для генерации низкотемпературной плазмы использовался генератор, предоставленный ООО «Науком»; схема генератора плазмы приведена на рисунке 1. Были использованы импульсы длительностью около 3–5 мкс и амплитудой 9кВ. Гелий подавался под давлением 150 бар через редуктор, регулирующий подачу газа в диапазоне 2–10 л/минуту. Газ смешивался с воздухом, подающимся через компрессор; и, далее, гелиево-воздушная смесь поступала в разрядную камеру.

Схема разрядной камеры приведена на рисунке 2. Высоковольтный изолированный электрод находится внутри трубки из органического стекла, внутренним диаметром 8 мм и толщиной 2 мм, через которую протекает гелиево-воздушная смесь. На внешней поверхности стекла размещена заземлённая металлическая сетка.

Эксперименты проводились при скорости прокачки газа 2,5 л/мин, расстояние от плазменной

горелки до обрабатываемой поверхности составляло 10 мм.

Спектральный анализ. Для анализа спектра использовался спектрометр FSD-200 (“Optofiber”, США). Спектры исследовались для четырех газовых смесей с расходом 2 л/минуту: гелий, гелий с добавлением 1% воздуха, аргон и аргон с добавлением 1% воздуха.

Определение изменения состава среды после плазменной обработки. Определение концентрации NO<sub>2</sub> в питательной среде как показателя накопления активных форм кислорода и азота в результате обработки среды НТП, проводилось с помощью реактива Грисса. Изменения в цвете определяли при длине волны 490 нм в планшетном спектрофотометре (Bio-Rad, США); pH измеряли с помощью pH-метра (“Mettler Toledo”, Швейцария)

Оценка бактерицидного эффекта. Для изучения бактерицидного действия НТП 100 мкл суспензии с *H. pylori* множественностью 10<sup>5</sup> КОЕ/мл наносили на поверхность питательной среды. Засеянные чашки облучали НТП в течение 15, 30, 60, 120, 300 с. Обработанные чашки инкубировали в течение 72-х час в описанном выше режиме, после чего измеряли диаметр образовавшихся зон задержки роста. Все эксперименты повторяли в дубли трижды.

## Результаты

### Спектральный анализ плазменного факела

Спектральный анализ показал, что в гелиевой плазме максимальные пики наблюдались в диапазоне от 300 до 450 нм (рис. 3). Эти длины волн соответствуют длинноволновому ультрафиолету А, свет данной длины волны считается «мягким» ультрафиолетом и используется в соляриях. Излучение в данной области спектра говорит о высокой концентрации активных частиц кислорода и азота (RONS – от англ. reactive oxygen and nitrogen species). Особенный интерес представляют собой

пики в диапазоне 340–350 нм, на которые приходится излучение оксидов азота (II) NO· и (IV) NO<sub>2</sub>, так как эти газы широко используются в медицине и имеют бактерицидные свойства.

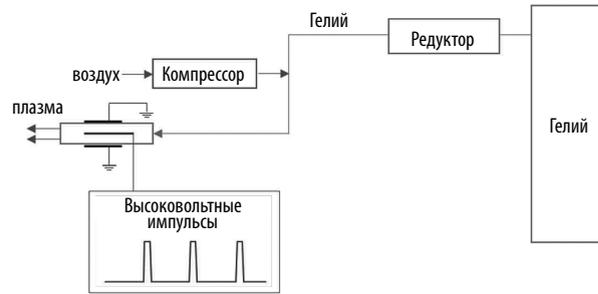
Полученные спектральные данные позволили предположить накопление оксида азота (II) и (IV) в культуральной среде при плазменной обработке. Это предположение было подтверждено коллометрическим методом с помощью реактива Грисса.

### Накопление биоактивных частиц в питательной среде

При взаимодействии гелиевой плазмы с питательной средой накопление оксида азота происходило в линейной зависимости. Облучение 15 с не приводило к повышению уровня NO

в растворе, но экспозиция 30 с увеличивала концентрацию до 0,013 ммоль/мл. В результате плазменной обработки в течение 60, 120 и 300 с произошло накопление оксида азота (II) до 0,026,

**Рисунок 1.**  
 Схема генератора плазмы  
**Figure 1.**  
 Plasma generator circuit



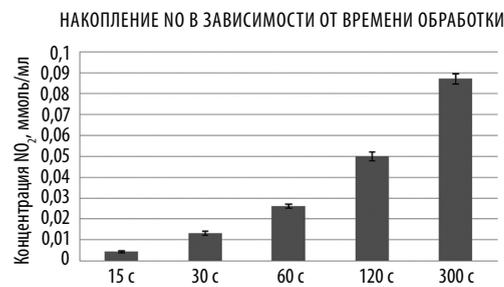
**Рисунок 2.**  
 Схема разрядной камеры  
 и ее внешний вид  
**Figure 2.**  
 The layout of the discharge chamber  
 and its appearance



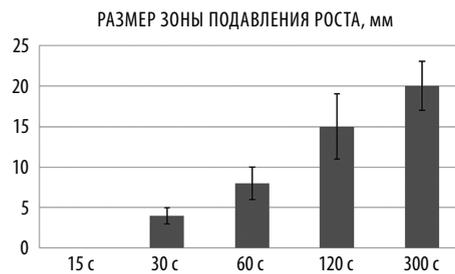
**Рисунок 3.**  
 Спектр плазменного факела  
**Figure 3.**  
 Plasma torch spectrum



**Рисунок 4.**  
 Изменение уровня оксида азота (II) в облученной среде.  
**Figure 4.**  
 Changes in the level of nitric oxide (II) in the irradiated medium

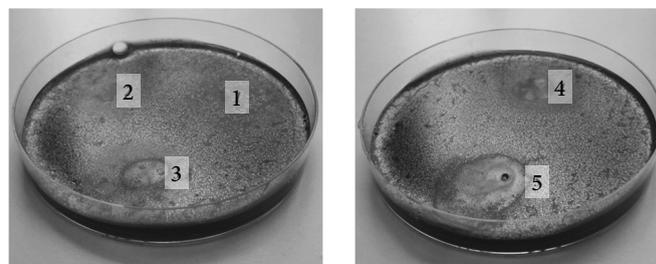


**Рисунок 5.**  
 Зависимость диаметра зоны задержки роста H. pylori от времени воздействия НТП.  
**Figure 5.**  
 The dependence of the diameter of the zone of growth inhibition of H. pylori on the time of exposure to low temperature plasma



**Рисунок 6.**  
 Зоны подавления роста культуры с H. pylori после плазменной обработки в течение: 1–15 с; 2–30 с; 3–60 с; 4–120 с; 5–300 с.  
**Figure 6.**  
 Zones of suppressing the growth of culture with H. pylori after plasma treatment for: 1–15 s; 2–30 s; 3–60 s; 4–120 s; 5–300 s

**Figure 6.**  
 Zones of suppressing the growth of culture with H. pylori after plasma treatment for: 1–15 s; 2–30 s; 3–60 s; 4–120 s; 5–300 s



0,05, 0,087 ммоль/мл, соответственно. Данные представлены на рис. 4.

Количество реактивных кислородных частиц можно определить косвенно по изменению

### Бактерицидный эффект НТП

Свежевысеянную культуру *H. pylori* обрабатывали НТП в течение 15, 30, 60, 120 и 300 с. Бактерицидный эффект оценивали как диаметр зоны, свободной от бактериального роста. Зависимость диаметра зон подавления роста от времени плазменной обработки представлена на рис. 5. Установлено, что обработка культуры на поверхности питательной среды в течение 15 с не приводила к образованию зоны подавления роста, хотя наблюдалось небольшое разрежение плотности бактериального газона в области облучения (рис. 6). Экспозиция в течение 30 с вызывала образование зоны подавления роста радиусом 4 мм, что соответствовало площади

кислотности среды. Было установлено, что плазменная обработка 2 мл среды в течение 15, 30, 60, 120, 300 с не приводила к изменениям pH (данные не приведены).

видимого плазменного факела, непосредственно взаимодействующей с поверхностью питательной среды. Дальнейшее увеличение времени плазменной обработки до 60 с приводило к увеличению диаметра зоны подавления роста до 8 мм; при двухминутном облучении диаметр зоны подавления роста составлял 15 мм, а при пятиминутном – 20 мм. Таким образом, была продемонстрирована прямая зависимость диаметра зоны подавления роста от времени экспозиции. При этом эффект, по-видимому, был связан с растеканием плазмы по поверхности агара, так как площадь плазменного факела не превышала 5–6 мм.

## Обсуждение

Низкотемпературная плазма является многообещающим методом деконтаминации поверхностей, включая биологические. НТП используется для стерилизации рук медицинского персонала и медицинского оборудования и расходных материалов, плазменные установки проходят клинические испытания для лечения ран и опухолей, применяются в косметологии и стоматологии. При этом при правильном применении данный метод безопасен и не имеет немедленных и отсроченных побочных эффектов [22].

Преимуществом НТП является синергизм действия различных физических и химических факторов в минимально токсичных дозах [13]. В связи с большим количеством биологически активных компонентов в составе плазменного факела развитие устойчивости микроорганизмов к этому виду терапии маловероятно, и в литературе за последние 20 лет не описано фактов приобретения резистентности к НТП.

Эрадикация хеликобактера является частью стандартной терапии хронического гастрита и язвенной болезни, но в связи с особенностями локализации популяции патогена биодоступность антибиотиков для него остаётся весьма низкой. В качестве дополнительной терапии применяют методы химико-физического воздействия: фотодинамическую терапию и фототерапию – облучение синим светом, близким к УФ длинам волн [23–26].

В качестве нового метода, позволяющего ускорить эрадикацию хеликобактера, может быть использована интрагастрально применяемая низкотемпературная плазма. Аргоновую плазму, имеющую температуру 100–110°C, уже около 30 лет используют в профилактике и лечении гастроудоденальных язвенных кровотечений [27]. В последние 10 лет созданы эндоскопические плазменные приборы, генерирующие плазменный факел с температурой 30–40°C, разработанные первоначально для облучения лёгких, но подходящие и для обработки органов ЖКТ [28]. Тем не менее, экспериментальные работы по использованию НТП для

интрагастральной антибактериальной терапии в доступной литературе отсутствуют.

Полученные нами результаты продемонстрировали высокую чувствительность *H. pylori* к НТП. Уже 30 с облучение поверхности агара с газоном *H. pylori* плотностью 105 КОЕ/мл приводило к уничтожению возбудителя в зоне плазменной обработки с диаметром 4 мм, что соответствовало площади видимого плазменного факела. При увеличении времени экспозиции до 120 с зона подавления роста возрастала в 3,8 раза, а до 300 с – в 5 раз. По-видимому, при длительном облучении плазменный поток растекается по поверхности, охватывая большую площадь.

Бактерицидный эффект НТП может быть связан с ультрафиолетовым светом, который генерируется в плазменном факеле. Так, известно, что хеликобактер чувствителен к коротковолновому ультрафиолету: облучение УФ С (245 нм) приводило к снижению обсемененности на 4 log при дозе менее 8 мДж/мл. [29]. Но анализ полученного спектра плазменного факела показал, что наибольшие пики наблюдались при длине волны 300–450 нм, что соответствует УФ А. Как было установлено в работе Okamoto T. с соавт. [24], облучение *H. pylori* лампой LED с длинами волн 360–430 нм приводило к снижению бактерицидной обсемененности на 1–3 log в зависимости от штамма. Однако бактерицидный эффект такого облучения был невелик: для достижения этого результата потребовалась экспозиция в 15 мин. Плазменная обработка в течение 30 с вызывала появление зоны подавления роста и локальное снижение обсемененности на 5 log, в связи с чем можно предположить, что вклад УФ в бактерицидный эффект гелиевой плазмы минимален.

Другим потенциальным бактерицидным агентом, обеспечивающим антибактериальный эффект, могут быть реактивные кислородные частицы, образующие в жидкостях устойчивые соединения, например, перекись водорода. Однако облучение 2 мл среды в течение 120 и 300 с не привело к значимым

изменениям в рН, хотя на концентрации NO это отразилось. Поверхность агаризованной питательной среды увлажнена в незначительной степени, и локальные колебания рН могут быть значительными. Тем не менее, маловероятно, что *H. pylori*, обладая способностью контролировать рН в периплазматическом пространстве за счет уреазы, может быть чувствителен к этим колебаниям [30].

Другой активный компонент плазменного факела – монооксид азота (II) NO. Он продуцируется при смешивании гелия с воздухом и накапливается в среде уже при 30 с облучения. В водной среде он превращается в оксид азота (IV) NO<sub>2</sub>. Оксид азота (II) ингибирует ферменты дыхательной цепи бактерий [31], инактивируя железо-серные комплексы, и нарушает репликацию ДНК, ингибируя рибонуклеозидредуктазу [32]. Токсические эффекты NO связаны с формированием пероксинитритов в присутствии супероксида в растворе [33]. Установлено, что добавление нитрита натрия (источника NO<sub>2</sub>) в суспензию *H. pylori* приводило к дозозависимому снижению обсемененности до 4 log при концентрации нитрита 0,5 ммоль/мл. При этом бактерицидный эффект наблюдался только при рН среды равного 2 [34]. В наших экспериментах максимальная концентрация нитрита накапливалась после 300 с плазменного облучения, но она составляла 0,087 ммоль/мл. При облучении в течение 30 с и бактерицидном эффекте в 5 log концентрация

оксида азота в среде составляла 0,013 ммоль/мл, то есть в 38 ниже, чем требовалось для подобного результата в работе Dykhuizen et al. [34]. Предполагается, что эффект оксида азота может быть связан не только с его прямым токсическим действием, но и нарушением функционирования уреазы в периплазматическом пространстве хеликобактера [34]. В подобном случае локальное накопление перекиси и реактивных кислородных частиц на поверхности бактерий при плазменной обработке может стать причиной их гибели.

В целом, полученные результаты продемонстрировали высокую чувствительность *H. pylori* к НТП. Эффективность НТП может объясняться синергизмом действия ее компонентов (УФ, реактивных кислородных и азотных частиц), так как ни один из них по отдельности не является столь токсичным, чтобы приводить к гибели 10<sup>5</sup> бактериальных клеток после 30 с облучения. Доставка НТП в полость желудка и/или двенадцатиперстной кишки возможна с помощью эндоскопического зонда, хотя для этого, конечно, требуется существенная модификация конструкции генератора плазмы. С учетом данной возможности, полученные результаты свидетельствуют, что использование НТП в терапии хронического гастрита и язвенной болезни желудка, и двенадцатиперстной кишки может стать перспективным способом эрадикации хеликобактера, в том числе, его штаммов, устойчивых к действию антибиотиков.

## Литература | References

- Hooi J.K.Y., Lai W. Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- Salama N.R., Hartung M. L., Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11(6):385–399. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3016>
- Waskito L.A., Salama N. R., Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1: e12516). <https://doi.org/10.1111/hel.12516>
- Venerito M., Vasapolli R., Rokkas T., Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1: e12518). <https://doi.org/10.1111/hel.12518>
- Current European concept in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Gut*. 1997; 41(1):8–13.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- O'Morain N.R., Dore M. P., O'Connor A.J.P. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1: e12519). <https://doi.org/10.1111/hel.12519>
- Lin T-F., Hsu P.I. Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now? *World J. Gastroenterol.* 2018;24(40):4548–4553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i40.4548>
- Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143–1153. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.192757>
- Hathroubi S. et al. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2018;82(2): pii: e00001–18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00001-18>
- Константинова Н.Д., Жуховицкий В. Г., Диденко Л. В., Андреевская С. Г. Ультраструктурная организация *Helicobacter pylori* в естественных условиях и при культивировании ex vivo // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2001. – том 131. – № 3. – С. 353–356.  
*Konstantinova N. D., Zhukhovitsky V. G., Didenko L. V., Andreevskaya S. G.* Ultrastructural organization of *Helicobacter pylori* in natural conditions and under cultivation ex vivo. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2001;131(3):353–356.
- Bjorkholm B., Zhukhovitsky V., Lofman C. et al. *Helicobacter pylori* entry into human gastric epithelial cells: a potential determinant of virulence, persistence, and treatment failures. *Helicobacter*. 2000;5(3):148–154.
- Жуховицкий В.Г., Холина Е.Г., Страховская М.Г. Фотодинамическая инактивация *Helicobacter pylori* октасис(холинил)фтолоцианином цинка in vitro. *Эксперимент. клин. гастроэнтерол.* 2018;154(6):10–15. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-154-6-10-15>  
*Zhukhovitsky V. G., Kholina E. G., Strakhovskaya M. G.* *Helicobacter pylori* photodynamic inactivation in vitro with zinc octakis (choliny) phthalocyanine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(06):10–15. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-154-6-10-15
- Ogasawara K. *Helicobacter pylori* eradication using a light-emitting diode and methylene blue. *Laser. Ther.* 2018;27(1):21–25. <https://doi.org/10.5978/islsm.18-OR-01>

15. Losurdo G., Cubisino R., Barone M. et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with pooled-data analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(1):139–149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.139>
16. Isbary G., Shimizu T., Li Y. F. et al. Cold atmospheric plasma devices for medical issues. *Expert Rev. Med. Devices.* 2013;10(3):367–377. <https://doi.org/10.1586/erd.13.4>.
17. Sysolyatina E.V. et al. Role of the charged particles in bacterial inactivation by plasma of a positive and negative corona in ambient air. *Plasma Processes and Polymers.* 2014;11:315–334.
18. Ermolaeva S.A. et al. Prospects for the use of low-temperature gas plasma as an antimicrobial agent. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2011;10:15–21.
19. Ermolaeva S.A. et al. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma in vitro, in biofilms and in the animal model of infected wounds. *J. Med. Microbiol.* 2011;60:75–83. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.020263-0>.
20. Bourke P., Ziuzina D., Han L. et al. Microbiological interactions with cold plasma. *J. Appl. Microbiol.* 2017;123(2):308–324. <https://doi.org/10.1111/jam.13429>.
21. Жуховицкий В.Г. Микробиологическая диагностика хеликобактериоза. *Эксперимент. клин. гастроэнтерол.* 2008;8:34–45.  
Zhukhovitsky V. G. Microbiological diagnosis of helicobacteriosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008;08:34–45
22. Schmidt A., Woedtke T. V., Stenzel J. et al. One year follow-up risk assessment in SKH-1 mice and wounds treated with an argon plasma jet. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4): pii: E868. <https://doi.org/10.3390/ijms18040868>
23. Bedwell J., Holton J., Vaira D. et al. In vitro killing of *Helicobacter pylori* with photodynamic therapy. *Lancet.* 1990;335:1287.
24. Okamoto T., Nishikawa J., Yanai H. et al. In vitro bactericidal effects of near-ultraviolet light from light-emitting diodes on *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013;48:1484–1486. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.837953>.
25. Lembo A. J., Ganz R. A., Sheth S. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with intra-gastric violet light phototherapy: a pilot clinical trial. *Lasers Surg. Med.* 2009;4:337–344. <https://doi.org/10.1002/lsm.20770>
26. Ganz R. A., Viveiros J., Ahmad A. et al. *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light. *Lasers Surg. Med.* 2005;36:260–265.
27. Филатов В.В., Телятникова Л.И., Долгих В.Т. Аргонно-плазменная коагуляция как альтернатива оперативному вмешательству // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2010. – № 8. – С. 79–81.  
Filatov V. V., Telyatnikova L. I., Dolgikh V. T. Argon-plasmatic coagulation as an alternative to operative intervention. *Siberian Med. J.* 2010;8:79–81.
28. Winter J., Nishime T. M. C., Glitsch S. et al. On the development of a deployable cold plasma endoscope. *Contrib. Plasma Phys.* 2018; – P. 404–414. <https://doi.org/10.1002/ctpp.201700127>
29. Hayes S. L., White K. M., Rodgers M. R. Assessment of the effectiveness of low-pressure UV light for inactivation of *Helicobacter pylori*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006;72(5):3763–3765. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.5.3763-3765/2006>
30. Wen Y., Scott D. R., Vagin O. et al. Measurement of internal pH in *Helicobacter pylori* by using green fluorescent protein Fluorimetry. *J. Bacteriol.* 2018;200(14): pii: e00178–18. <https://doi.org/10.1128/JB.00178-18>
31. Granger D. L., Lehninger A. L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cell. *J. Cell Biol.* 1982;95:527–535.
32. Nakaki T., Nakayama M., Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric-oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1990;189:347–353.
33. Zhu L., Gunn C., Beckmann J. S. Bactericidal activity of peroxynitrite. *Arch. Biochem. Biophys.* 1992;298:452–457.
34. Dykhuizen R. S., Fraser A., McKenzie H. et al. *Helicobacter pylori* is killed by nitrite under acidic conditions. *Gut.* 1998;42:334–337.

---

Работа была поддержана грантом У.М.Н.И.К 0038544 (изучение состава облученной среды)

---