

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-32-37

УДК: 616.33–821.1:579.835.12

Кислотообразование у гастроэнтерологических больных при колонизации желудка вирулентными и невирулентными штаммами хеликобактера

Голубкина Е. В.¹, Сорокин В. М.², Умерова А. Р.¹, Камнева Н. В.¹¹ ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия² ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Acid formation in gastroenterological patients with colonization of the stomach with virulent and non-virulent strains of helicobacter

E. V. Golubkina¹, V. M. Sorokin², A. P. Umerova¹, N. V. Kamneva¹¹ Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia² Rostov-on-Don Anti-Plague Institute Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Для цитирования: Голубкина Е. В., Сорокин В. М., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Кислотообразование у гастроэнтерологических больных при колонизации желудка вирулентными и невирулентными штаммами хеликобактера. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 32–37. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-32-37

For citation: Golubkina E. V., Sorokin V. M., Umerova A. P., Kamneva N. V. Acid formation in gastroenterological patients with colonization of the stomach with virulent and non-virulent strains of helicobacter. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 32–37. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-32-37

✉ Corresponding author:

Голубкина Елена Вадимовна
Elena V. Golubkina
kamnevu@mail.ru

Голубкина Елена Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии

Сорокин Владимир Михайлович, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория туляремии

Умерова Аделя Равильевна, д.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии

Камнева Наталия Вячеславовна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Elena V. Golubkina, Department of Clinical Pharmacology, assistant professor, candidate of medical sciences

Vladimir M. Sorokin, Tularemia Laboratories, senior researcher, candidate of biological sciences; *Scopus Author ID: 0000–0002–1835–1496*, *ORCID: https://orcid.org/7201463407*

Adele R. Umerova, Head of the Department of Clinical Pharmacology, MD

Nataliya. V. Kamneva, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, assistant professor, MD

Резюме

Цель исследования. Доказать, что повышенное кислотообразование у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки связано с воздействием именно вирулентных штаммов хеликобактера, а не с персистенцией невирулентных штаммов.

Материалы и методы. Больные с обострением язвенной болезни и больные с обострением хронического панкреатита с сопутствующим гастритом сравнивались по уровню pH в антральном отделе и теле желудка, а также по принадлежности хеликобактера, если таковой обнаруживался в гастробиоптате, к вирулентным штаммам (наличие *cagA* гена, особенно в сочетании с *vacA*, аллель *s1/m1*).

Результаты. У больных язвенной болезнью средние значения pH были достоверно ниже, как в антральном отделе, так и в теле желудка, чем у больных хроническим панкреатитом. Наличие хеликобактера в биоптате удалось обнаружить лишь у половины больных — как в группе пациентов с язвенной болезнью, так и в группе пациентов с хроническим панкреатитом (с сопутствующим гастритом). Генетически выявились достоверные различия: у больных язвенной болезнью преобладали вирулентные штаммы, а у больных хроническим панкреатитом (с сопутствующим гастритом) — невирулентные (критерий Манна-Уитни, $p=0,001$). Поскольку нет данных, что хеликобактер имеет сродство к сильно кислой среде, по сравнению с умеренно кислой, делается вывод, что первичным звеном патогенеза язвенной болезни является колонизация желудка вирулентными штаммами, а гиперацидность есть следствие их цитотоксичности.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *cagA* ген, кислотообразование в желудке, язвенная болезнь

Summary

Objective. To prove that increased acid production in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer is associated with the impact of the virulent strains of *Helicobacter pylori* but due not to the persistence of non-virulent strains.

Materials and methods. Patients with active gastroduodenal ulcer and patients with active chronic pancreatitis accompanied by the gastritis were compared in the respect of the level of pH in the antrum and corpus gastricum, as well as *Helicobacter pylori* virulence according to the presence *cagA* gene, especially in combination with *vacA* allele *s1* / *m1* (if any of the strains were found in gastric biopsy specimen).

Results. In patients with gastric ulcer the average values of pH were significantly lower, both in the antrum and corpus gastricum, than in patients with chronic pancreatitis accompanied by gastritis. *Helicobacter pylori* strains were found only in half of the patients, either in the gastric ulcer group or in the group of chronic pancreatitis accompanied by the gastritis. Significant difference was revealed after virulent genes identification: virulent strains prevailed in patients with gastric ulcer and in contrast to the prevalence of non-virulent strains in patients with chronic pancreatitis accompanied by the gastritis (Mann-Whitney test, $p = 0.001$). Since there is no available data that *Helicobacter* has an affinity for a highly acidic medium in comparison with moderately acidic medium, it is concluded that just primary colonization of the stomach with virulent strains results in hyperacidity (as the consequence of cytotoxicity) and that persistence of non-virulent strains hardly effects hyperacidity.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *cagA* gene, gastric acid formation, peptic ulcer

Введение

Специфическая ацидофильность *Helicobacter pylori* (Н.р.) и деление популяции этого микроорганизма на вирулентные и невирулентные штаммы (с клинической точки зрения) продолжает ставить вопросы о связи ацидофильности и вирулентности. Является ли гиперацидность условием (или стимулом) для усиления колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка? Есть ли предпочтение у вирулентных штаммов к более кислой среде? Или наоборот, цитотоксическое воздействие вирулентных штаммов на слизистую оболочку желудка создаёт раздражение, ведущее к гиперсекреции (а позже к атрофии, метаплазии и к гипоацидному состоянию)?

Многие исследования, в той или иной степени, затрагивали эту тему [1, 2, 3]. Ранее нами была предпринята попытка найти корреляцию между значениями pH и обнаружением *cagA*-содержащих штаммов Н.р., коэффициент корреляции оказался низким [4]. В дальнейшем нам представилось

необходимым найти группу сравнения, контрастирующую по кислотности с уровнем, наблюдаемым у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ), но имеющую эндоскопические признаки альтераций слизистой оболочки желудка (гастрит, эрозивный гастрит, бульбит). Наиболее подходящим оказался контингент больных с обострением хронического панкреатита, – этим больным при поступлении в стационар проводится эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для исключения пенетрирующей язвы с клиникой острого панкреатита; кроме того, эти больные не имеют в анамнезе практики приёма кислотоснижающих препаратов (в основном, они принимают спазмолитические, обезболивающие средства и полиферментные препараты), что позволяет говорить об использовании, в качестве сравнения, сложившегося соответствия между уровнем кислотности у таких больных и штаммами Н.р., населяющими слизистую оболочку желудка у них.

Материалы и методы исследования

Отбор больных для основной группы, – больные ЯБ, – проводился по следующим критериям: ЯБ в анамнезе, обострение (подтверждённое клинически и эндоскопически), в прошлом не исключалась антихеликобактерная терапия и регулярный приём кислотосупрессивных препаратов; по возрасту ограничения не вводились, среднее значение (и стандартное отклонение) возраста у рандомизированно отобранных больных, поступавших в стационар, было $37,4 \pm 17,5$.

Отбор больных для группы сравнения, – хронический панкреатит (ХП) с сопутствующим гастритом, – проводился по следующим критериям: анамнез ХП, клиническое обострение, УЗИ-признаки обострения; обязательное ЭГДС исследование при

поступлении в стационар должно было выявить симптом «манной крупы», наличие сопутствующего гастрита (эрозивного гастрита, бульбита); в исследовании принимали участие только те больные, которые не имели практики использования кислотосупрессивных препаратов (таковыми были практически все рандомизированно отобранные больные); по возрасту ограничения не вводились, среднее значение (и стандартное отклонение) возраста было $53,4 \pm 16,2$.

Процедура ЭГДС, проводимая каждому больному (основной группы и группы сравнения) при поступлении в стационар, сопровождалась взятием биопсии из антрального отдела желудка и измерением pH в антральном отделе и в теле

Таблица 1.

Результаты эндоскопической рН-метрии; достоверность различий по кислотности желудка в исходных группах больных.

Группы	Кол-во больных	рН в теле желудка		рН в антральном отделе желудка	
		Среднее значение, стандартное отклонение (СО), стандартная ошибка среднего (СОС)	Критерий Манна-Уитни	Среднее значение, стандартное отклонение (СО), стандартная ошибка среднего (СОС)	Критерий Манна-Уитни
Больные ЯБДК и ЯБЖ (обострение)	35	2,9 СО = 2,5 СОС = 0,4	T = 1091,5 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,037	2,4 СО = 2,3 СОС = 0,4	T = 1031,5 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,006
Больные ХП (обострение) с сопутствующим гастритом	37	3,5 СО = 2, 3 СОС = 0,4		3,4 СО = 2,5 СОС = 0,4	

Таблица 2.

Результаты эндоскопической рН-метрии; достоверность различий по кислотности желудка в подгруппах (у тех больных, в биоптатах которых обнаруживался Нр).

Группы	Подгруппы больных (у которых был обнаружен Нр)	рН в теле желудка		рН в антральном отделе желудка	
		Среднее значение, стандартное отклонение (СО), стандартная ошибка среднего (СОС)	Критерий Манна-Уитни	Среднее значение, стандартное отклонение (СО), стандартная ошибка среднего (СОС)	Критерий Манна-Уитни
Больные ЯБДК и ЯБЖ (обострение)	17 (из 35)	2,7 СО = 2,4 СОС = 0,6	T = 333,5 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,028	2,4 СО = 2,1 СОС = 0,5	T = 338,5 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,017
Больные ХП (обострение) с сопутствующим гастритом	16 (из 37)	4,4 СО = 2,5 СОС = 0,6		4,4 СО = 2,96 СОС = 0,7	

желудка. Гастробиоптаты сохранялись при температуре -20 °С в консервирующем растворе, а затем использовались для анализа генома Н.р. на наличие *сagA* гена и *vacA* гена (аллели s1/m1, s2/m1, s1/m2, s2/m2).

Статистическая обработка проводилась в программе «Биостатистика v.4.03» с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для сравнения двух групп; различия считались достоверными при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Представленные в Таблице 1 данные по значениям рН [6,7] можно трактовать следующим образом. У больных ЯБ: в теле желудка – гипоацидное состояние (что не удивительно, так как эти больные, ещё до поступления в стационар, начинали, или продолжали, приём кислотоснижающих препаратов), в антральном отделе – субкомпенсация ощелачивания (на грани с декомпенсацией). У больных ХП (с сопутствующим гастритом): в теле желудка – субанацидное состояние (притом, что в анамнезе у данных больных отсутствует использование кислотоснижающих препаратов), в антральном отделе – субкомпенсация ощелачивания, но ближе к нормальной ощелачивающей функции антрального отдела. В целом, при высокой вариабельности абсолютных значений рН, кислотообразование у больных ЯБ было выше (даже несмотря на кислотоупрессивную терапию), чем у больных ХП (с сопутствующим гастритом); эти различия являются

достоверными: $p=0,037$ (тело желудка), $p=0,006$ (антральный отдел желудка).

Как в теле желудка, так и в антрале определялась достаточно кислая среда, приемлемая для физиологии хеликобактера, – причём, в обеих группах больных, – что не позволяет видеть преференций для колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка именно у больных ЯБ.

Таблица 2 построена аналогично Таблице 1, но с той разницей, что в ней приведены результаты статистической обработки сокращённых по численности групп больных: в подгруппах остались только те больные, у которых был обнаружен Н.р. в биоптате. В подгруппе больных ЯБ значения рН практически те же, что и в исходной группе больных ЯБ: $2,7 \pm 0,6$ против $2,9 \pm 0,4$ в теле желудка и $2,4 \pm 0,5$ против $2,4 \pm 0,4$ в антральном отделе. Для подгруппы больных ХП (с сопутствующим гастритом) различия, по сравнению с исходной группой,

Группы	Кол-во больных	Структура групп	Критерий Манна-Уитни	Подгруппы больных (у которых был обнаружен Нр)	Структура групп	Критерий Манна-Уитни
Больные ЯБДК и ЯБЖ (обострение)	35	Нр не обнаружен Нр обнаружен, <i>cagA</i> (-) Нр <i>cagA</i> (+)* Нр <i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1/m1	T = 1397,0 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,179	17 (из 35)	Нр обнаружен, <i>cagA</i> (-) Нр <i>cagA</i> (+)* Нр <i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1/m1	T = 187,0 Численность групп достаточна для применения нормального распределения при проверке значимости T P = 0,001
Больные ХП (обострение) с сопутствующим гастритом	37	Нр не обнаружен Нр обнаружен, <i>cagA</i> (-) Нр <i>cagA</i> (+)* Нр <i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1/m1		16 (из 37)	Нр обнаружен, <i>cagA</i> (-) Нр <i>cagA</i> (+)* Нр <i>cagA</i> (+) в сочетании с <i>vacA</i> s1/m1	

Таблица 3. Отсутствие достоверных различий по обнаружению Нр (по общей зараженности хеликобактером) и достоверные различия по зараженности вирулентными штаммами Нр.

Примечание:
* *cagA*(+) в сочетании с *vacA* s1/m2, *vacA* s2/m1, *vacA* s2/m2

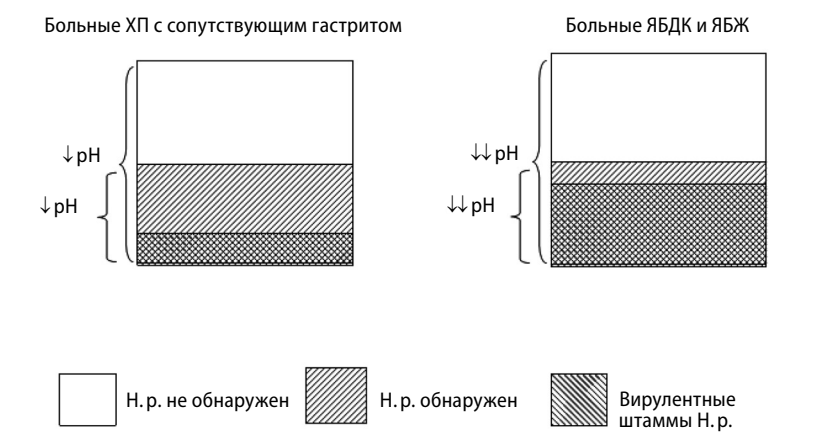


Рисунок 1. Схематическое изображение результатов исследования. Приблизительно одинаковый уровень выявляемости хеликобактера у больных ЯБ и больных ХП (с сопутствующим гастритом) – при различии по кислотности у данных групп больных. Зеркально-симметричное соотношение вирулентных и невирулентных штаммов Н.р. среди больных с выявленным хеликобактериозом (т.е. в подгруппах).

оказались более существенными: $4,4 \pm 0,6$ против $3,5 \pm 0,4$ в теле желудка и $4,4 \pm 0,7$ против $3,4 \pm 0,4$ в антруме.

Уже можно сделать вывод, что, если связывать уровни pH с выявлением хеликобактера, то у больных ХП (с сопутствующим гастритом) кислотообразование в желудке происходит менее интенсивно, чем у больных ЯБ; то есть, хеликобактер, обитающий в слизистой оболочке желудка больных ХП (с сопутствующим гастритом), «довольствуется» менее кислой средой, чем хеликобактер, обитающий в слизистой желудка у больных ЯБ.

Важно также отметить, что образовавшиеся подгруппы (17 и 16 больных) оказались приблизительно пропорциональны исходным группам (35 и 37 больных, соответственно); а это говорит об одинаковом уровне колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка как у больных ЯБ, так и у больных ХП (с сопутствующим гастритом). Можно даже предположить, что обе группы колонизированы тотально, но высокий процент случаев отсутствия инфекта связан с таким методическим несовершенством как неудачный выбор участка слизистой для взятия биопсии. По-видимому, в этом случае, данный недостаток методики одинаково распространяется на весь контингент участвующих в исследовании больных, а значит, у нас нет эталона выявляемости, и мы

вынуждены оперировать относительными величинами. Относительные же величины (соотношения числа больных в подгруппах и группах) указывает на однородность по уровню колонизации хеликобактером слизистой оболочки желудка – как у больных ЯБ, так и больных ХП (с сопутствующим гастритом).

Согласно данным литературы обнаружение гена *cagA*, – при неизменно обнаруживаемом гене *vacA* (аллели s1/m1, s2/m1, s1/m2, s2/m2), – позволяет трактовать наличие штаммов Н.р. с *cagA* геном в сочетании с *vacA* геном (аллель s1/m1) как признак наибольшей цитотоксичности [3]. Штаммы Н.р., у которых *cagA* ген обнаруживался в сочетании с другими аллелями *vacA* гена были отнесены к менее цитотоксичным; соответственно, штаммы Н.р., у которых *cagA* ген отсутствовал, а *vacA* ген был представлен любыми аллелями, расценивался как нецитотоксичный. Такая градация позволила задать ранги и провести сравнительный анализ групп и подгрупп больных, в которых просто зараженность Н.р. заменялась на зараженность Н.р. разной степени вирулентности.

Результаты такого анализа представлены в Таблице 3. Если сравнивать структуру зараженности хеликобактером в исходных группах (35 и 37 больных), то не удастся увидеть достоверного различия между группами ($p=0,179$) из-за того, что

более чем у половины больных в каждой группе хеликобактер в биоптате отсутствовал. В подгруппах (17 и 16 больных), – куда вошли только больные с выявленным хеликобактером, – различие сразу стало высокой степени достоверности ($p=0,001$). За счёт чего возникло такое различие? За счёт почти диаметрально противоположной структуры заражённости (описано ниже).

1. Н.р. без *sagA*: у больных ЯБ – в 2 случаях, а у больных ХП (с сопутствующим гастритом) – в 12 случаях.
2. Н.р. с наличием *sagA* в сочетании с *vacA* (*s2/m1*, *s1/m2*, *s2/m2*): у больных ЯБ – в 8 случаях, а у больных ХП (с сопутствующим гастритом) – в 2 случаях.
3. Н.р. с наличием *sagA* в сочетании с *vacA* (*s1/m1*): у больных ЯБ – в 7 случаях, а у больных ХП (с сопутствующим гастритом) – в 2 случаях.

Таким образом, больные ЯБ оказались заражены, в основном, вирулентными штаммами Н.р., тогда как больные ХП (с сопутствующим гастритом) оказались заражены, в основном, невирулентными штаммами Н.р. Эти результаты вполне укладываются в современное представление об этиологии ЯБ, базирующейся на ведущей роли цитотоксичности у хеликобактера, колонизирующего слизистую оболочку желудка. Также полученные результаты (по заражённости хеликобактером больных ХП с сопутствующим гастритом) не противоречат данным о выявлении колонизации слизистой оболочки желудка хеликобактером как у клинически здоровых лиц, так и у гастроэнтерологических больных разного профиля, не имеющих отношения к язвообразованию.

Возвращаясь к измерениям pH в желудке у больных исследуемых групп (и подгрупп), – и принимая во внимание зеркально-симметричную структуру заражённости вирулентными штаммами в подгруппах, – можно схематически представить связь кислотообразования у больных ЯБ и больных ХП (с сопутствующим гастритом) с доминированием вирулентных или невирулентных штаммов, участвующих в колонизации (Рисунок 1).

Очевидно, что такая связь наблюдается именно в анализируемых подгруппах: у больных ЯБ высокая кислотность (достоверно более высокая, чем у больных ХП с сопутствующим гастритом) сочетается с заражённостью, в основном, *sagA*-содержащими штаммами; и наоборот, не очень

высокая кислотность у больных ХП (с сопутствующим гастритом) сочетается с заражённостью, в основном, штаммами Н.р., лишёнными *sagA* гена. Установленные закономерности вполне оправдано экстраполировать на группы в целом, т.е. на исходные группы, где у практически половины больных не удалось обнаружить хеликобактер: из-за того, что в группах и подгруппах выявляется достоверное различие между кислотообразованием у пациентов с ЯБ и у больных ХП с сопутствующим гастритом (см. Таблицы 1 и 2), то, вероятнее всего, это различие так же находится в привязке к структуре заражённости хеликобактером, просто в исходных группах при взятии биоптатов не удалось обнаружить Н.р. в половине случаев.

Вопрос о предпочтении хеликобактером более кислой среды (т.е., чем кислее, тем микробу комфортнее) не имеет положительного ответа. В данном исследовании также наблюдается приблизительно одинаковый уровень колонизации слизистой оболочки желудка как у больных с высокой кислотностью (больные ЯБ), так и у больных с умеренной кислотностью (больные ХП с сопутствующим гастритом). Из этого следует, что тенденция к гиперацидности у больных ЯБ является следствием цитотоксического (раздражающего) действия вирулентных штаммов Н.р., а не является неким первичным фактором, который привлекает к себе вирулентные штаммы Н.р.

Другими словами, диетические предпочтения, имеющие свойства раздражать слизистую оболочку желудка и приводящие к повышению кислотности, не должны рассматриваться в качестве фактора риска для возникновения и развития ЯБ. Вполне вероятно, что такие «диеты» способны привести к гиперацидному гастриту или, в крайнем случае, к пептической язве желудка (имеющей клиническую картину совершенно иную, чем ЯБ). Альтерация слизистой оболочки желудка, возникающая при стимуляции желудочной секреции, вероятнее всего, не вовлекает в патогенетическую цепочку хеликобактерную флору, колонизирующую желудок. Только снижение иммунитета (как антиинфекционного, так и противоопухолевого) целесообразно рассматривать в качестве триггерного фактора, открывающий дорогу вирулентным штаммам Н.р., вследствие чего и выстраивается патогенетическая цепочка хеликобактериоза, которая может привести как к ЯБ, так и к онкопатологии.

Литература | References

1. Шургина И. С., Гуляев А. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*: современный взгляд на проблему. Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2007. – Серия 11. – № 1
Shurgina I. S., Gulyaev A. N. *Helicobacter pylori* infection: a modern look at the problem. Vestnik of Saint Petersburg University, 2007; 11, 1: 29–37.
2. Налетов А. В. Секреторная функция желудка у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки при инфицировании вирулентными штаммами. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219). – Выпуск 32.
3. Исakov В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
Isakov V. A., Domaradsky I. V. Helicobacteriosis. Moscow, Medpractika-M, 2003. 413p. ISBN 5-901654-47-1.
4. Камнева Е. В. Генотипирование по *sagA* гену в клинике. Исследование взаимосвязи между обнаружением

- cagA гена *Helicobacter pylori* и кислотностью желудка при гастродуоденальных заболеваниях. – Издатель: LAP LAMBERT Akademik Publishing GmbH & Co. KG. – 2011. – 102 с.
- Kamneva E. V.* Genotyping of the cagA gene in the clinic. Investigation of the relationship between cagA detection of the *Helicobacter pylori* gene and gastric acidity in gastroduodenal diseases. LAP LAMBERT Akademik Publishing GmbH & Co. KG. 2011. 102 с. ISBN: 978-3-8433-2271-3.
5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. – М.: «Практика», 1999. – 460 с.
Glanz S. Primer of biostatistics. Moscow, Praktika, 1999. 459 p. ISBN 5-89816-009-4.
6. *Ильченко А. А., Селезнева Э. Я.* Компьютерная рН-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода. Методические рекомендации № 15. – Москва 2001. – 32 с.
Ilchenko A. A., Selezneva E. Ya. Computer pH-measurement of the stomach and esophagus. The clinical significance of the method № 15. Moscow, Department of Health of the Government of Moscow, 2001. 40 p.
7. *Татаренко Д. П.* Взаимосвязь показателей кислотности желудочного сока от обсемененности желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori*. – Издательство «Русайнс». – 2016. – 88 с.
Tatarenko D. P. Interrelation of acidity indicators of gastric juice from contamination of the gastrointestinal tract *Helicobacter pylori*. – Moscow, Publishing house “Rusyns”, 2016. 88 p. ISBN: 9785436511085.