



Патогенетическая роль изменений системы оксида азота при инфицировании различными генотипами *Helicobacter pylori*

Е.Ю. Плотникова^{✉1}, Л.А. Ярошенко², А.О. Куцаева³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

² Государственная образовательная организация ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия;

³ ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия

[✉]eka-pl@rambler.ru

Аннотация

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, *Helicobacter pylori* (Hp) является биологическим канцерогеном I класса и 3-й ведущей причиной смерти от рака в мире. Инфекция Hp представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения у 4,4 млрд людей, живущих с Hp во всем мире. Патогенез хеликобактериоза многогранен: в развитии заболевания, наряду с другими механизмами, участвуют нарушения в системе оксида азота (NO). Эти аспекты патогенеза хеликобактериоза изучены недостаточно. В частности, не решены такие части общей проблемы, как значение изменений уровня NO, его метаболитов в развитии воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, вызванных различными генотипами Hp. После эрадикации Hp содержание NO-синтазы в слизистой оболочке желудка снижается. Однако экспрессия фермента остается высокой в областях кишечной метаплазии, которую считают источником продолжающейся продукции NO-синтазы даже после эрадикации Hp.

Цель – исследовать уровень нитратов/нитритов в крови у больных, инфицированных различными генотипами Hp.

Материалы и методы. Обследованы 48 больных воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, инфицированных Hp. Для определения уровня нитратов/нитритов в крови использовали наборы R&D Systems. Для диагностики хеликобактериоза использовали классический дыхательный тест, а также полимеразную цепную реакцию. Проводили CagA, VacA, BabA, IceA-генотипирование Hp. В зависимости от выявления генов штаммы Hp разделяли на 4 серотипа: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (VacA-, CagA-).

Результаты. Hp имел ген CagA у 34 (70,8% случаев) больных, ген VacA – у 40 (83,3%) больных, ген BabA – у 6 (12,5%) больных, IceA – у 8 (16,7%) больных. Распределение по серотипам Hp выявило, что серотип I определялся у 28 (58,3%) больных, серотип Ia – у 6 (12,5%) больных, серотип Ib – у 12 (25,0%) больных, серотип II – у 2 (4,2%) больных. У всех обследованных больных в целом содержание нитратов/нитритов в крови было достоверно повышено до 54,7±2,4 мкмоль/л (по сравнению с показателем здоровых $p < 0,05$). Наиболее высокими были показатели уровня метаболитов NO в крови у больных, инфицированных CagA-положительными штаммами Hp.

Выводы. При хеликобактериозе повышен уровень метаболитов NO в крови, особенно у пациентов, инфицированных CagA+, IceA+ штаммами Hp. Это является основанием для разработки дифференцированного лечения воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с различными штаммами Hp.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Hp, NO-синтаза, CagA, VacA, BabA, IceA-генотипы Hp, уровень нитратов/нитритов в крови, эрадикация Hp.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Ярошенко Л.А., Куцаева А.О. Патогенетическая роль изменений системы оксида азота при инфицировании различными генотипами *Helicobacter pylori*. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 49–52.

DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00189

Nitric oxide system in patients infected with *Helicobacter pylori* of different genotypes

Ekaterina Yu. Plotnikova^{✉1}, Lyubov A. Yaroshenko², Alyona O. Kutsaeva³

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

² Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia;

³ Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kemerovo, Russia

[✉]eka-pl@rambler.ru

Abstract

Introduction. *Helicobacter pylori* (Hp) is a class I biological carcinogen and the third leading cause of cancer death in the world, according to the World Health Organization. Hp infection represents a global public health problem in the 4.4 billion people living with Hp worldwide. The pathogenesis of helicobacteriosis is multifaceted: disorders in the nitric oxide (NO) system are involved in the development of the disease, along with other mechanisms. These aspects of the pathogenesis of helicobacteriosis are not well understood. In particular, such parts of the general problem as the significance of changes in the level of NO, its metabolites in the development of inflammatory and erosive-ulcer diseases of the gastroduodenal zone caused by different genotypes of Hp are not solved. After HP eradication, the content of NO synthase in the gastric mucosa decreases. However, the expression of the enzyme remains high in areas of intestinal metaplasia, which is considered the source of continued production of NO synthase even after Hp eradication.

Aim. To investigate the level of nitrates/nitrites in the blood in patients infected with various genotypes of Hp.

Materials and methods. 48 patients with inflammatory and erosive-ulcer diseases of the stomach and CPD infected with Hp were examined. R&D Systems kits were used to determine the level of nitrates/nitrites in the blood. For the diagnosis of helicobacteriosis, a classic respiratory test was used, as well as a polymerase chain reaction. CagA, VacA, BabA, IceA genotyping Hp was performed. Depending on gene detection, Hp strains were divided into 4 serotypes: type I (CagA+, VacA+)/Type Ia (CagA+, VacA-), type Ib (CagA-, VacA+), type II (VacA-, CagA-).

Discussion. Hp harboured the CagA gene in 34 patients (70.8% of cases), VacA gene in 40 patients (83.3%), BabA gene in 6 patients (12.5%), and IceA gene in 8 patients (16.7%). The distribution by Hp serotype showed that serotype I was found in 28 patients (58.3%), serotype Ia in 6 patients (12.5%), serotype Ib in 12 patients (25.0%), and serotype II in 2 patients (4.2%). In general, all surveyed patients had blood levels of ni-

trates/nitrites that were significantly increased to $54.7 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$ (compared to the levels of healthy individuals, $p < 0.05$). The patients infected with the CagA-positive Hp strains had the highest blood levels of NO metabolites.

Conclusions. In helicobacteriosis, the level of NO metabolites in the blood is increased, especially in patients infected with CagA+, IceA+ strains of Hp. This is the basis for the development of a differentiated treatment for inflammatory and erosive-ulcer diseases of the gastroduodenal zone associated with different strains of Hp.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Hp, NO synthase, CagA, VacA, BabA, IceA genotypes Hp, blood nitrate/nitrite level, Hp eradication.

For citation: Plotnikova E.Yu., Yaroshenko L.A., Kutsaeva A.O. Nitric oxide system in patients infected with *Helicobacter pylori* of different genotypes. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 49–52. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00189

Введение

Helicobacter pylori (Hp) – грамотрицательная бактерия, принадлежащая семейству *Helicobacteriaceae*. По данным Всемирной организации здравоохранения, Hp является биологическим канцерогеном I класса и 3-й ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. Надежные данные эпидемиологических исследований выявили связь между инфекцией Hp, прогрессированием предраковых поражений желудка и развитием рака желудка [2, 3]. Было доказано, что Hp увеличивает риск заболевания атрофическим гастритом в странах с низкой заболеваемостью раком желудка [4, 5].

Эта бактерия была выделена из фекалий, слюны и зубных отложений, что позволяет предположить, что передача возможна при употреблении пищи или воды, загрязненной фекалиями, желудочно-оральным путем или путем передачи от человека к человеку [6, 7]. Инфекция Hp представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения у 4,4 миллиардов людей, живущих с Hp во всем мире. Глобальная распространенность инфекции Hp составляет 44,3%, при этом распространенность выше в развивающихся странах (50,8%) и в Африке (70,1%) по сравнению с другими регионами [8]. Хотя инфекция Hp может оказывать протективное действие против аденокарциномы пищевода и пищевода Барретта [9], при этом Hp увеличивает риск гастроэзофагеального рефлюкса, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), рака желудка и колоректального рака [10–14]. Кроме того, инфекция Hp также связана с негастроинтестинальными расстройствами, такими как диабет, ожирение, острый коронарный синдром, пародонтит, неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром Шегрена, системный склероз, преэклампсия и бесплодие [15–22]. Таким образом, для профилактики этих заболеваний требуются целенаправленные мероприятия по искоренению инфекции Hp [23].

Патогенез хеликобактериоза многогранен: в развитии заболевания, наряду с другими механизмами, участвуют нарушения в системе оксида азота (NO) [24]. Эти аспекты патогенеза хеликобактериоза изучены недостаточно. В частности, не решены такие части общей проблемы, как значение изменений уровня NO, его метаболитов в развитии воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, вызванных различными генотипами Hp. Кроме того, не решена такая часть проблемы, как разработка эффективных методов лечения хеликобактериоза, которые были бы направлены не только на эрадикацию Hp, но и на коррекцию нарушений метаболизма NO. В этом аспекте углубление представлений о патогенезе хеликобактериоза является важной научной задачей, а со-

вершенствование его лечения – важной практической задачей.

В свете изменений системы NO при хеликобактериозе особенно интересен вопрос об антимикробных свойствах этой молекулы. В настоящее время установлено, что NO оказывает мощное токсическое действие на микроорганизмы при различных инфекциях, вызванных бактериями, простейшими, паразитами, вирусами и гельминтами [25]. Антипатогенная активность NO проявляется при повышенной и длительно поддерживаемой продукции этого агента, стимулированной цитокинами и антигенами бактерий, грибов, простейших или вирусов. После образования NO быстро диффундирует через клеточную стенку, оказывая цитостатическое или цитотоксическое действие [25]. Антимикробные свойства NO, продуцируемого слизистой желудка при воспалении, вызванном Hp, вероятно, могли бы играть положительную роль в отношении торможения прогрессирования хеликобактериоза. Действительно, ряд авторов выявили повышение экспрессии индуцибельной NO-синтазы в слизистой оболочке желудка при инфицировании Hp, но микроорганизм с помощью супероксида, аргиназы и ингибиторов NO-синтазы блокирует синтез NO и тем самым «уклоняется» от иммунного ответа и защищается от воспалительной реакции [26–28]. В свою очередь, Hp резистентен к антимикробному действию NO из-за наличия оксидазы в мембране бактерии [29].

Особенно выраженное увеличение содержания NO-синтазы и интерлейкина-8 в слизистой оболочке желудка вызывают CagA-положительные штаммы Hp, что согласуется с их большей патогенностью [30, 31]. После эрадикации Hp содержание NO-синтазы в слизистой оболочке желудка снижается. Однако экспрессия фермента остается высокой в областях кишечной метаплазии, которую считают источником продолжающейся продукции NO-синтазы даже после эрадикации Hp [30–32].

Цель – исследовать уровень нитратов/нитритов в крови у больных, инфицированных различными генотипами Hp.

Материалы и методы

Обследованы 48 больных воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и ДПК, инфицированных Hp. Среди больных были 22 (45,8%) мужчины и 26 (54,2%) женщины. Возраст обследованных колебался от 18 до 65 лет, а давность заболевания – от 1 года до 16 лет. У больных диагностированы следующие заболевания: у 8 (16,7%) пациентов – хронический гастродуоденит без наличия эрозий в желудке и ДПК, т.е. неэрозивный гастродуоденит; у 24 (50,0%) пациен-

тов – хронический эрозивный гастродуоденит, причем с наличием эрозий только в желудке (преимущественно в антральном отделе) – 14 больных, в луковице ДПК – 5 больных и в желудке, и в ДПК – 5 больных; у 12 (25,0%) больных – язвенная болезнь ДПК; у 4 (8,3%) больных – язвенная болезнь желудка. Группу сравнения составили 30 практически здоровых, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Каждый пациент подписал «Информированное согласие» на участие в данном клиническом наблюдении.

Для определения уровня нитратов/нитритов в крови использовали наборы R&D Systems (США). Используемый метод является непрямой и основан на определении стабильных метаболитов NO – нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-). Метод включает восстановление нитрата до нитрита с помощью нитратредуктазы. Определение нитритов проводится с помощью реакции Грисса. Результаты оценивают фотокалориметрически по абсорбции при длине волны 540–570 нм. У здоровых уровень метаболитов NO в крови составил $44,2 \pm 3,5$ мкмоль/л.

Для диагностики хеликобактериоза использовали классический дыхательный тест (инфракрасный анализатор IRIS, Германия), а также полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для обнаружения ДНК Hp и его генотипирования в биоптатах слизистой желудка и ДПК с помощью ПЦР использовались наборы Хеликопол II (Литех, Россия). Проводили CagA, VacA, BabA, IceA-генотипирование Hp. В зависимости от выявления генов штаммы Hp разделяли на 4 серотипа: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (VacA-, CagA-).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «MedCalc ver. 15.8». Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Hp имел ген CagA у 34 (70,8%) больных, ген VacA – у 40 (83,3%) больных, ген BabA – у 6 (12,5%) больных, IceA – у 8 (16,7%) больных. Распределение по серотипам Hp выявило, что серотип I определялся у 28 (58,3%) больных, серотип Ia – у 6 (12,5%) больных, серотип Ib – у 12 (25,0%) больных, серотип II – у 2 (4,2%) больных.

У всех обследованных больных в целом содержание нитратов/нитритов в крови было достоверно повышено до $54,7 \pm 2,4$ мкмоль/л (по сравнению с показателем здоровых, $p < 0,05$).

По нашему мнению, очень важно, что наиболее высокими были показатели уровня метаболитов NO в крови у больных, инфицированных CagA-положительными штаммами Hp. У этих пациентов (с I и Ia серотипами Hp) содержание нитратов/нитритов в крови составило $55,3 \pm 2,2$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p < 0,05$). Причем, уровень метаболитов NO крови не имел существенных различий у больных, инфицированных I серотипом Hp, и у пациентов с Ia серотипом Hp. Показатели составляли соответственно $57,2 \pm 2,5$ и

$53,8 \pm 2,1$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Однако в обоих случаях данные достоверно выше нормы. Частота повышения уровня метаболитов NO в крови также была сходна в обеих группах больных, инфицированных CagA-положительными серотипами Hp. Так, у пациентов, инфицированных I серотипом Hp, содержание нитратов/нитритов в крови было повышено в 85,7% случаев (24 больных), оставалось нормальным в 14,3% случаев (4 больных). У пациентов с Ia серотипом Hp уровень метаболитов NO крови был увеличен в 83,3% случаев (5 больных), не превышал нормы в 16,7% случаев (у одного больного).

У больных, инфицированных Ib серотипом Hp, выявлена лишь недостоверная тенденция к повышению показателей метаболитов NO – $51,2 \pm 3,1$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p > 0,05$, а по сравнению с показателем при инфицировании CagA+ штаммами Hp – $p < 0,05$). Частота увеличения показателя нитратов/нитритов крови при Ib серотипе Hp также была ниже, чем при инфицировании I и Ia серотипами Hp и составляла 58,3% (7 больных). У 5 (41,7%) больных с Ib серотипом Hp уровень метаболитов NO в крови не превышал нормы.

У обоих больных, инфицированных II серотипом Hp, показатель нитритов/нитратов крови оставался нормальным – в среднем $46,0 \pm 3,3$ мкмоль/л (достоверность по сравнению с другими группами больных оценить не представлялось возможным из-за малого количества больных, инфицированных II серотипом Hp).

Уровень нитратов/нитритов в крови больных, инфицированных Hp с IceA геном, был значительно повышен до $59,6 \pm 2,4$ мкмоль/л (по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$), причем увеличенные показатели выявлены у 7 (87,5%) больных, а нормальный – только у одного (12,5%), инфицированного Hp, имеющим ген IceA.

При выявлении Hp, имеющего ген BabA, уровень метаболитов NO имел недостоверную направленность к повышению до $50,7 \pm 3,6$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p > 0,05$) и был увеличен в 66,7% случаев (у 4 больных). Однако, по предварительным данным, именно у этих больных лечение практически не влияло на уровень метаболитов NO в крови, т.е. изменения оказались более стабильными, чем у других пациентов.

Выводы

При хеликобактериозе повышен уровень метаболитов NO в крови, особенно у пациентов, инфицированных CagA+, IceA+ штаммами Hp. Это является основанием для разработки дифференцированного лечения воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с различными штаммами Hp.

Перспективы исследования состоят в оценке результатов эрадикационной терапии в отношении влияния на систему оксида азота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: schistosomes, liver lukes, and *Helicobacter pylori*. Vol 61 Lyon: IARC, 1994. First published: 3 March 1995. DOI: 10.1002/ijc.2910600502
- Liu H, Chen YT, Wang R et al. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Medicine* 2017; 96: e7811. DOI: 10.1097/MD.00000000000007811
- Yoshida T, Kato J, Inoue I et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445–57. DOI: 10.1002/ijc.28470
- Chen XZ, Schöttker B, Castro FA et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: a ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 17182–93. DOI: 10.18632/oncotarget.7946
- Song H, Held M, Sandin S et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1592–600. e1591. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.001
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis* 2018; 89 (8-s): 72–6. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7947
- Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2018; 64 (3): 251–54. DOI: 10.23736/s1121-421x.18.02480-7
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (12): 1413–7, 17.e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.01
- Mungan Z, Pınarbası Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with *Helicobacter pylori*. *Turkish J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl. 1): S61–s67. DOI: 10.5152/tjg.2017.16
- de Martel C, Georges D, Bray F et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Global Health* 2020; 8 (2): e180–e90. DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30488-7
- Zuo Y, Jing Z, Bie M et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (37): e21832. DOI: 10.1097/md.00000000000021832
- Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2020; 42: e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
- Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4 (4): CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Mansori K, Moradi Y, Naderpour S et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterology* 2020; 20 (1): 77. DOI: 10.1186/s12876-020-01223-0
- Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (50): e18348. DOI: 10.1097/md.00000000000018348
- Wei X, Zhao HQ, Ma C et al. The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0225247. DOI: 10.1371/journal.pone.0225247
- Liu R, Liu Q, He Y et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (44): e17781. DOI: 10.1097/md.00000000000017781
- Chen Q, Zhou X, Tan W et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (49): e13528. DOI: 10.1097/md.00000000000013528
- Li X, Peng L, Shen X et al. The Association between Infertility and *Helicobacter pylori* Infection: a Meta-Analysis of Case-control Studies. *Clinical Laboratory* 2018; 64 (9): 1385–93. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180206
- Yong WC, Upala S, Sanguankeo A. *Helicobacter pylori* infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl. 113 (4): 168–74.
- Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2018; 72 (2). DOI: 10.1111/ijcp.13064
- Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidem Health* 2020; 42: e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
- Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз*. М.: Медпрактика-М, 2003. [Isakov V.A., Domaradskij I.V. *Helikobakterioz*. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Голоиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М, 2004. [Golikov P.P. *Oksid azota v klinike neotlozhnyh zabolevanij*. Moscow: Medpraktika-M, 2004 (in Russian).]
- Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (24): 13844–9. DOI: 10.1073/pnas.241443798
- von Bothmer C, Edebo A, Lonroth H et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits antral mucosal nitric oxide production in humans. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (4): 404–8. DOI: 10.1080/003655202317316024
- Chautrand T, Souak D, Chevalier S, Duclairoir-Poc C. Gram-Negative Bacterial Envelope Homeostasis under Oxidative and Nitrosative Stress. *Microorganisms* 2022; 10 (5): 924. DOI: 10.3390/microorganisms10050924
- Park AM, Nagata K, Sato EF et al. Mechanism of strong resistance of *Helicobacter pylori* respiration to nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 2003; 411 (1): 129–35.
- Rieder G, Hofmann JA, Hatz RA et al. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in *Helicobacter pylori*-associated gastritis may represent an increased risk factor to develop gastric carcinoma of the intestinal type. *Int J Med Microbiol* 2003; 293 (6): 403–12. DOI: 10.1078/1438-4221-00280
- Li CQ, Pignatelli B, Ohshima H. Coexpression of interleukin-8 and inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa infected with *cagA+* *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (1): 55–62. DOI: 10.1023/a:1005453125433
- Mintz J, Vedenko A, Rosete O et al. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (2): 94. DOI: 10.3390/vaccines9020094

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808
Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6150-1808

Ярошенко Любовь Александровна – доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «ДОННМУ им. М. Горького»
Lyubov A. Yaroshenko – Assoc. Prof., Gorky Donetsk National Medical University

Куцаева Алёна Олеговна – врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники, ГАУЗ «Кузбасская КБСМП им. М.А. Подгорбунского»
Aliona O. Kutsaeva – gastroenterologist, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care

Поступила в редакцию / Received: 15.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023