

**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГЛОБАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ
*HELICOBACTER PYLORI***

Старкова Д. А.,

Сварваль А. В.

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

**PHYLOGENETIC PATTERN OF THE GLOBAL *HELICOBACTER PYLORI*
POPULATION**

Starkova D. A.,

Svarval A. V.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Резюме. По мнению большинства исследователей *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из самых древних бактерий в микробиоме человека. В ходе коэволюционных отношений человека и *H. pylori*, насчитывающих не менее 100 тыс. лет, высокая скорость адаптивных мутаций и рекомбинационных событий привели к необычайно высокому уровню геномного полиморфизма вида *H. pylori*. Несмотря на это, штаммы *H. pylori* были структурированы и разделены на различные популяции и субпопуляции в зависимости от их географического происхождения. На сегодняшний день определены семь современных популяций *H. pylori*: hpAfrica1, hpAfrica2, hpEastAsia, hpEurope, hpAsia2, hpNEAfrica и hspSahul, которые происходят по крайней мере от шести предковых популяций (ancestral European 1, ancestral European 2, ancestral EastAsia, ancestral Africa1, ancestral Africa2, ancestral Sahul). Многочисленные исследования позволили установить, что «прародиной» вида *H. pylori* является африканский континент. Глобальный филогенетический анализ последовательностей *H. pylori* выявил две суперлинии, одна из которых включала популяцию hpAfrica2, вторая - остальные популяции в единой монофилетической кладе. Это свидетельствует о том, что из всех популяций *H. pylori*, hpAfrica2- является самой древней, тогда как остальные продолжили свое эволюционное развитие по мере расселения человечества за пределы Африканского континента. Таким образом, популяционная диверсификация вида *H. pylori*, которая происходила параллельно с их хозяевами, позволила использовать генетические варианты *H. pylori* в качестве биологических маркеров, отражающих этнические и географические миграционные процессы в истории человека. Кроме того, быстрая и динамичная эволюция *H. pylori* информирует нас о продолжающихся до настоящего времени рекомбинационных событиях, что позволяет использовать *H. pylori* в качестве модели как для совместной эволюции патогенных бактерий и человека, так и для микроэволюции патогена в пределах одного индивидуума. В настоящем обзоре приводятся

данные многочисленных исследований, касающихся эволюции и филогенетической структуры глобальной популяции *H. pylori*. Подробно описаны взаимоотношения между известными на сегодняшний день бактериальными популяциями и субпопуляциями, их географическое распределение, эволюционные траектории предковых популяций и пути появления новых субпопуляций патогена. Представлены новые данные о популяционной структуре российских штаммов *H. pylori*, а также штаммов, циркулирующих на территориях Северной, Центральной и Южной Америки. В ходе филогенетического анализа структуры популяции *H. pylori* представлена реконструкция тысячелетних миграционных и демографических процессов человека, а также сложного эволюционного пути бактериального вида *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, структура популяции, hpAfrica2, hpAfrica1, hpNEAfrica, hpEurope, hpEastAsia, hpAsia2, hpSahul

Abstract. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is widely considered to be one of the oldest bacteria in the human microbiome. During the co-evolutionary relationships between humans and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bacterium, spanning at least 100,000 years, a high rate of mutation and recombination events led to extremely high genomic polymorphism of the *H. pylori* species. Despite this, the large diversity of *H. pylori* genomes is very well structured, allowing to divide it into different populations associated with the geographic location of *H. pylori* strains. To date, seven modern *H. pylori* populations have been determined globally: hpAfrica1, hpAfrica2, hpEastAsia, hpEurope, hpAsia2, hpNEAfrica and hspSahul originated from at least six ancestral populations (ancestral European 1, ancestral European 2, ancestral EastAsia, ancestral Africa1, ancestral Africa2, ancestral Sahul). The global phylogenetic analysis showed that *H. pylori* is organized into two superlineages: one containing hpAfrica2 and the other containing all other

populations in a single monophyletic clade. This indicates that, hpAfrica2- is the most ancient of all *H. pylori* populations, while the others continued evolutionary development along as mankind spread beyond the African continent. Thus, the *H. pylori* species populational diversification, which occurred in parallel with paired hosts, allowed us to use *H. pylori* genetic variants as biological markers, reflecting ethnogeographic migration processes in human history. Moreover, the rapid and dynamic evolution of *H. pylori* informs about ongoing recombination events enabling use *H. pylori* as a model both for the co-evolution of pathogenic bacteria and humans as well as for within-individual host pathogen microevolution. This review summarized developments from numerous studies on coevolution process and phylogenetic pattern of the global *H. pylori* population. The relationships between currently known bacterial populations and subpopulations, related geographical distribution, reconstruction of evolutionary pathway for ancestral and recent populations are detailed. New data on the *H. pylori* strain populational pattern in Russia, as well as strains circulating in the Northern, Central and South America, are presented. Phylogenetic analysis of the *H. pylori* population pattern permitted to reconstruct both prehistoric and recent human migrations, demographic processes as well as multilayered evolutionary pathways of *H. pylori* population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, population structure, hpAfrica2, hpAfrica1, hpNEAfrica, hpEurope, hpEastAsia, hpAsia2, hpSahul

Введение. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - грамотрицательная микроаэрофильная спиральная бактерия, которая колонизирует слизистую оболочку желудка более чем у 50% населения мира [7, 10]. Бактерия была открыта в 1983 году австралийскими учеными Робинот Уорреном и Барри Маршаллом, которым, за доказательства роли *H. pylori* в возникновении большинства гастродуоденальных заболеваний, в 2005 году была присуждена Нобелевская премия [19]. Открытие патогенных свойств *H. pylori* позволило не только выявить причину таких заболеваний как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома и MALT-лимфома желудка, но и внедрить в медицинскую практику соответствующую антибактериальную терапию.

У подавляющего числа людей колонизация *H. pylori* носит бессимптомный характер, и лишь у 10-20% носителей развиваются патологические изменения ЖКТ [5]. Попав в организм хозяина в раннем детстве, *H. pylori*, при отсутствии эффективного лечения, сохраняется в течение всей жизни, активно передаваясь не только между членами одной семьи, но и в пределах сообществ, живущих на одной территории [32].

В ходе коэволюции человека и *H. pylori*, продолжающейся не менее 100 тыс. лет, высокая скорость накопления адаптивных мутаций и рекомбинаций привели к необычайно высокому уровню геномного полиморфизма вида *H. pylori* [21]. Конечным результатом явилось формирование географически дифференцированных популяций и субпопуляций *H. pylori* [25].

Интересные данные об эволюции и генетической структуре популяции *H. pylori* были получены на основе мультилокусного типирования последовательностей (MLST, Multilocus Sequence Typing) семи генов домашнего хозяйства *atpA*, *efp*, *mutY*, *ppa*, *trpC*, *ureA* и *uphC*, которые представляют собой селективно нейтральные участки в геноме, а также двух генов, ассоциированных с вирулентностью, - *vacA* и *cagA*, которые в настоящее время не включены в анализ MLST [3, 13, 40]. Результаты

секвенирования показали, что практически каждый штамм *H. pylori*, ввиду высокой вариабельности генома, имел уникальный профиль (тип), что для штаммов других видов является исключением, нежели правилом. Отсутствие клональной структуры привело к первоначальным предположениям о том, что популяция *H. pylori* является панмиктической [3]. Однако с увеличением размера выборки стало очевидно географическое распределение определенных типов MLST штаммов *H. pylori* и их корреляция с этно-региональным происхождением [40].

На сегодняшний день определены семь современных популяций *H. pylori*: hpAfrica1, hpAfrica2, hpEastAsia, hpEurope, hpAsia2, hpNEAfrica и hspSahul, которые происходят по крайней мере от шести предковых популяций (ancestral European 1 (AE1), ancestral European 2 (AE2), ancestral EastAsia, ancestral Africa1, ancestral Africa2, ancestral Sahul) (Рисунок 1) [9, 15, 23]. Дальнейшее пополнение данных о структуре популяции *H. pylori* отдельных регионов привело к делению каждой из семи популяций (с префиксом «hp») на субпопуляции (с префиксом «hsp»), которые генетически отличаются друг от друга, но менее дифференцированы, чем популяции [36]. Установление взаимоотношений между бактериальными популяциями и субпопуляциями позволило изучить как демографические, так и миграционные процессы человека, оказывающие значительное влияние на формирование филогенетического разнообразия глобальной популяции *H. pylori* [21].

Популяция hpAfrica2 штаммов *H. pylori*

По мнению большинства исследователей *H. pylori* является одной из самых древних бактерий в микробиоме человека. Время коэволюционного взаимодействия бактерии *H. pylori* с человеком по некоторым расчётам длится от 60 до 116 тыс. лет, что позволяет использовать генетические варианты *H.*

pylori в качестве биологических маркеров, отражающих этнические и географические миграционные процессы в истории человека [24].

Африканский континент признан «прародиной» вида *H. pylori*, в составе которого идентифицированы три африканские популяции: hpAfrica1, hpAfrica2 и hpNEAfrica [28]. Глобальный филогенетический анализ последовательностей *H. pylori* выявил две супер-линии, одна из которых включала популяцию hpAfrica2, вторая - остальные популяции в единой монофилетической кладе. Это свидетельствует о том, что из всех популяций hpAfrica2 является самой филогенетически удаленной и древней, тогда как hpNEAfrica и hpAfrica1 продолжили свое эволюционное развитие, популяционно дифференцируясь по мере расселения человечества за пределы Африканского континента [24].

Примечательно, что штаммы популяции hpAfrica2 были выделены от различных этнических групп только на территориях Южной Африки (ЮАР, Намибия, юг Анголы) (Рисунок 2) [13, 21]. Подобная «изоляция» hpAfrica2 привела к предположениям о связи популяции с древними охотниками-собирающими племени Сан, которые, кроме того, являются преимущественными носителями гаплогруппы L0 митохондриальной ДНК – предковой для общей материнской линии человека. Это укрепило гипотезу о том, что представители народности Сан являются первыми хозяевами штаммов *H. pylori* hpAfrica2, которые явились основополагающими в эволюционном развитии остальных популяций [24].

Также было показано, что штаммы *H. pylori* hpAfrica2 являются ближайшими родственниками *H. acinonychis* - типичного обитателя организма крупных кошачьих [24]. Смена организма-хозяина, по-видимому, произошла в результате инфицирования от человека племени Сан одного из представителей кошачьих ~43-56 тыс. лет назад. Впоследствии, популяция hpAfrica2 разделилась на две субпопуляции: hspNorthSan – выделены от северных народностей в Намибии и Анголе, и hspSouthSan – выделены от

народностей в Южной Африке. Полагают, что миграция популяции hrAfrica2 происходила преимущественно с севера на юг [20, 24].

Популяция hrAfrica1 штаммов *H. pylori*

Популяция hrAfrica1 штаммов *H. pylori* распределяется по всему континенту Африки, начиная от Алжира и Марокко на севере до Южно-Африканской Республики (ЮАР) на юге. С помощью кластерного анализа было выявлено наличие трех региональных субпопуляций: hspWAfrica - доминирует на территориях Западной и Северной Африки (Сенегал, Гамбия, Буркина-Фасо, Марокко, Алжир, Нигерия, Камерун), hspSAfrica - на юге Африки (Намибия, Ангола, ЮАР) и hspCAfrica - в Центральной Африке (Камерун, Намибия) (Рисунок 2) [9, 28, 30].

Полагают, что возникновение популяции hrAfrica1 связано с миграцией из Нигерии/Камеруна народностей банту из языковой семьи Нигер-Конго. Территориальное расселение банту произошло предположительно 5 тыс. лет назад в период Неолита в субэкваториальные районы Африки – климатически более подходящими для ведения сельского хозяйства [21, 24]. Маршрут миграции банту в южную часть Африки до сих пор является спорным: общепринятой является версия о миграции вдоль восточного побережья, однако обнаружение субпопуляции hspCAfrica в Камеруне и Анголе, но не в Южной Африке и Намибии (hspSAfrica), подтверждает существование маршрута, проходящего вдоль западного побережья Африки. По-видимому, препятствием к дальнейшему расселению народов банту с западной части на юг Африки послужила пустыня Намиб, в результате чего последовала вторая волна миграции к восточной части с последующей расселением на юге Африки [21, 28, 30]. Присутствие популяции hspSAfrica на Мадагаскаре предполагает миграцию народностей банту через Мозамбикский пролив во время или после их миграции вдоль восточного побережья Африки [16].

Популяция hpNEAfrica штаммов *H. pylori*

Другая волна миграции предков человека на север Африки привела к появлению еще одной генетической популяции *H. pylori*, получившей название hpNEAfrica. Эта популяция отделилась от hpAfrica1 в промежутке 36-52 тыс. лет назад и вместе с hpAfrica1 распространилась вдоль центральной части Сахеля и Северной Африки [15, 21, 24]. Частота обнаружения hpNEAfrica увеличивается к востоку до реки Нил и полуострову Сомали, территорию которого заселяли древние общества скотоводов, являющиеся носителями нило-сахарского языка [21]. Наличие двух субпопуляций hspCentralNEA и hspEastNEA в популяции hpNEAfrica также послужило удобным маркером для выявления миграционных путей древних народностей. Присутствие hpsCentralNEA в Камеруне, Анголе и Нигерии свидетельствует о волне миграции носителей нило-сахарского языка на запад во влажный период голоцена (6-9 тыс. лет назад) [28, 38]. Территориально популяционное разделение наблюдается в Судане по обе стороны от долины Нила, где две субпопуляции обнаруживаются с высокой частотой (Рисунок 2). Полагают, что популяция hpNEAfrica впоследствии распространилась на евразийскую территорию через Левант, положив начало предковой популяции Ancestral Europe2 (AE2), которая в результате рекомбинации с популяцией Ancestral Europe1 (AE1) сформировали современную популяцию hpEurope [21, 38].

Популяция hpEurope штаммов *H. pylori*

Европейская популяция hpEurope является самой большой по численности и характеризуется наибольшим генетическим разнообразием по сравнению с остальными популяциями [38]. Глобальный анализ MLST штаммов *H. pylori* показал, что популяция hpEurope образовалась в результате гибридизации двух предковых популяций AE1 и AE2, ни одна из которых территориально не произошла из Европы [37]. Так, популяция AE2,

принадлежащая к современной популяции hpNEAfrica, берет начало на территории Северо-Восточной Африки, а источником AE1, эволюционировавшей до современной hpAsia2, является Центральная Азия [17, 21, 37].

Большинство исследователей полагают, что ввиду слишком большого генетического разнообразия hpEurope, занос *H. pylori* в Европу был вызван не первой, а второй волной миграции человека из Африканского континента [24]. Подобное предположение основано на том, что предковая популяция AE2 (hpNEAfrica) отделилась от hpAfrica1 в пределах 36-52 тыс. лет назад, а учитывая время, в течение которого происходили эволюционные и гибридизационные (с AE1) события, появление AE2 в европейской части евразийского континента несовместимо с первой миграцией человека из Африки, произошедшей около 60 тыс. лет назад. Однако до сих пор остается спорным вопрос об истинном территориальном происхождении гибрида AE1-AE2, а также точного времени интрогрессии предковых популяций [21, 24, 38].

Популяция hpEurope объединяет штаммы *H. pylori*, выделенные в странах Европы (Рисунок 2), однако наблюдается территориально неравномерное соотношение долей предковых линий AE1/AE2 [21]. Несмотря на то, что доли AE1/AE2 в популяции hpEurope распределены в соотношении ~50:50, было отмечено преобладание доли AE1 в Северной Европе (Финляндия, Эстония, Швеция, Великобритания, Ирландия, Нидерланды) и уменьшение доли AE1 в Южной Европе (Бельгия, Германия, Италия, Франция) с преобладанием AE2 [18, 37]. Данное открытие послужило основанием для предположения, что территориальным источником популяции hpEurope явились регионы «Плодородного полумесяца» (современные территории Кипра, Ливана, Израиля, Сирии, Ирака, юго-востока Турции, юго-запада Ирана и северо-запада Иордании) с последующим распространением популяции на европейской части в эпоху неолита [9, 24, 18, 37]. Другая версия основана на результатах MLST-анализа штамма *H. pylori*, выделенного из

желудка Тирольского ледяного человека (Эци), обнаруженного в 1991 году в Эцтальских Альпах в Тироле. Возраст мумии, определённый радиоуглеродным методом, составлял примерно 5300 лет. Анализ генома древнего штамма *H. pylori* показал принадлежность не к hpEurope, а к современной популяции hpAsia2 (AE1), которая распространена в Центральной и Южной Азии. Дальнейший анализ выявил, что в процентном соотношении на азиатскую популяцию AE1 приходится 93,5% генома древнего штамма, и лишь 6,5% - на африканскую популяцию hpNEAfrica (AE2). Таким образом, древний штамм *H. pylori* является первым доказательством того, что AE2 уже присутствовал в Центральной Европе в период медного века [17]. Низкий уровень содержания AE2 в геноме *H. pylori* предполагает, что бóльшая часть предковой популяции AE2 (доля которой достаточно высока в современной популяции hpEurope) является результатом заноса AE2 в Европу в течение последних нескольких тысяч лет, что гораздо позднее установленных ранее временных интервалов. Однако ограниченность этого вывода связана с размером выборки (один штамм), что не позволяет получить статистически достоверные сведения о распространённости AE1 на территориях древней Европы или скорости интрогрессии AE2 [17, 18, 38].

До настоящего времени популяция hpEurope была разделена на две субпопуляции: hspNEurope (hspNorthEurope) и hspSEurope (hspSouthEurope). Однако в исследованиях Muñoz-Ramirez Z.Y. et al. (2021) была идентифицирована новая европейская субпопуляция hspSWEurope, имеющая генетическое родство с европейскими субпопуляциями Америки. Показано, что hspSWEurope циркулирует на территории Пиренейского полуострова и объединяет штаммы *H. pylori*, выделенные в Испании, Португалии, Франции [26]. Кроме того, Guevara A.A. et al. (2021) также выявил две новые субпопуляции hpEurope - hspSWEuropeAustralia и hspNEuropeAustralia, которые обнаружены только в Австралии (Рисунок 2) [10].

Таким образом, популяционная генетика *H. pylori* отражает не только доисторические миграции человека, но и относительно недавние миграционные события. Помимо стран Евразийского континента, популяция hpEurope обнаружена в Австралии, Африке, Северной и Южной Америке, на Филиппинах и островах южной части Тихого океана, что, очевидно, является результатом европейской колониальной экспансии, которая активно велась более четырех веков [9, 34, 38].

Популяция hpEastAsia штаммов *H. pylori*

HpEastAsia - типичная восточноазиатская популяция, которая отделилась от hpAsia2 предположительно 30–50 тыс. лет назад и делится на три субпопуляции: hspMaori, hspAmerind и hspEAsia [23, 22].

Субпопуляция hspEAsia является самой большой по численности и объединяет штаммы *H. pylori*, выделенные в странах Восточной Азии (Китай, Южная Корея, Сингапур, Малайзия, Тайвань, Камбоджа, Япония, Таиланд и Вьетнам) [33, 38]. Однородное распределение субпопуляции hspEAsia в этих странах, а также распространение крупной сино-тибетской языковой семьи на территориях Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии, подтверждает миграцию китайского населения в течение последних 3 тыс. лет, в особенности в период экспансии династии Чжоу (1100–211 гг. до н.э.) [21].

HspAmerind (в настоящее время известна как hspIndigenousAmericas) – уникальная субпопуляция, которая обнаружена у коренного населения Северной и Южной Америки (индейцы, инуиты и др.). Недавно проведенные исследования выявили два подвида этнической субпопуляции hspIndigenousAmericas: hspIndigenousNAmerica (объединяла штаммы, выделенные в Канаде) и hspIndigenousSAmerica (штаммы из Южной Америки), ранее совместно обозначавшиеся как hspAmerind [22, 26].

По сравнению с остальными субпопуляциями, hspIndigenousAmericas характеризуется очень низким генетическим разнообразием. Это позволило

предположить, что формирование hspIndigenousAmericas произошло в результате миграции небольшой группы людей из Восточной Азии через Берингов пролив около 8-11 тыс. лет назад [22]. Кроме того, штаммы *H. pylori* субпопуляции hspIndigenousAmericas были выделены на японских островах Хоккайдо и Окинава, что, возможно, является свидетельством разделения hpEastAsia и hspIndigenousAmericas в результате миграции людей через Тихий океан в еще более ранний период времени (до пересечения Берингова пролива) [26]. Таким образом, первые коренные американцы являлись носителями бактериальных штаммов *H. pylori* азиатского происхождения, которые изолированно эволюционировали в результате процессов рекомбинации и/или мутации [14]. Однако геномное разнообразие *H. pylori* в Америке резко изменилось после прибытия европейцев более 500 лет назад и трансатлантической торговли африканскими рабами, что привело к появлению новых популяций, сформировавшихся в результате смешения предковых геномов [22, 26].

Субпопуляция hspMaori впервые была обнаружена в Новой Зеландии у коренного населения Маори, позже – в Самоа, Новой Каледонии, островах Уоллис и Футуна, Японии, а также на Тайване и Филиппинах (Рисунок 2) [9, 15, 23]. Глобальный филогенетический анализ штаммов *H. pylori* показал, что тайваньские штаммы являются предковыми по отношению к тихоокеанским и имеют значительно более высокое генетическое разнообразие по сравнению с тихоокеанскими hspMaori. Полученные данные свидетельствуют об однонаправленной экспансии австронезийских мореплавателей на обширную территорию Океании - Филиппины, Меланезийские и Полинезийские острова Тихого океана, которые они активно заселяли. Прогнозируемое расхождение между тайваньским и тихоокеанским hspMaori произошло около 5 тыс. лет назад [23, 38].

Популяция hpAsia2 штаммов *H. pylori*

Из всех популяций *H. pylori*, появившихся за пределами Африки, *hpAsia2* является наиболее интригующей. Эта популяция сформировалась у группы людей, которые либо не следовали южному прибрежному маршруту миграции, либо осели на ранних этапах миграции, а затем продолжили заселение вглубь Западной и Средней Азии [38]. Распространение *hpAsia2* произошло на обширных территориях Евразии приблизительно 40 тыс. лет назад, скорее всего, до появления популяции *hpEurope*. В настоящее время на территории западной части Евразии популяция *hpAsia2* в значительной степени замещена *hpEurope*, однако ее присутствие в Нидерландах, Финляндии и Эстонии подтверждает предположение, что предковая популяция AE1 изначально присутствовала на евразийских землях до появления AE2 с юга [21, 38].

Интересна склонность *hpAsia2* к образованию рекомбинантных популяций при вторичном контакте с другими популяциями *H. pylori*. Действительно, все известные в мире рекомбинантные популяции *H. pylori* включают *hpAsia2* в качестве одной из родительских популяций. Помимо рекомбинации *hpAsia2* с популяцией *hpNEAfrica*, в результате чего сформировалась *hpEurope*, *hpAsia2* также участвовала в интрогрессии с двумя другими популяциями *hpNorthAsia* и *hpEastAsia*, в результате чего образовались две рекомбинантные субпопуляции *hspSiberia1* и *hspSiberia2*. С другой стороны, увеличение количества рекомбинантных популяций могло быть вызвано повторными заносами *hpAsia2* в географические области, содержащие другие популяции [22].

Популяция *hpAsia2* делится на субпопуляции *hspLadakh* – обнаружена в изолированном гималайском регионе северной Индии – и *hspIndia*, которая доминирует в Индии, Бангладеше, Малайзии, Тайланде и Филиппинах (Рисунок 2) [8, 35]. Полагают, что субпопуляция *hspIndia* была дважды занесена в Юго-Восточную Азию: первый раз, скорее всего, с прибытием носителей языковой группы тай-кадай на территорию нынешнего Таиланда

(начало второго тысячелетия н.э.) и второй раз - с мигрантами из Индии в XIX в. [21, 8].

В результате недавно проведенных исследований Moodley Y. et al. (2021) была обнаружена третья субпопуляция hpAsia2 - hspUral, которая тесно связана с hspLadakh и hspIndia и выделяется от уральскоязычных этносов Западной Сибири – хантов и ненцев. Полагают, что заселение Сибири могло быть связано как с продолжающимся последним ледниковым максимумом (26,5-19 тыс. лет назад), так и с репопуляцией населения в голоценовом периоде из-за сложной эволюционной динамики, лежащей в основе популяций человека и *H. pylori* в этом регионе. В дальнейших исследованиях субпопуляция hspUral может являться маркером распространения уральских языков за пределы Сибири в Северную Европу [22].

Популяция hpSahul штаммов *H. pylori*

Сахул – доисторический континент, который образовался ~98 млн. лет назад и объединял нынешние Антарктиду, Австралию и Новую Гвинею. Примерно 40 млн. лет назад от Сахула отделилась Антарктида, однако Австралия и Новая Гвинея оставались связанными до конца последнего ледникового максимума. Считается, что заселение Сахула произошло в результате миграции людей за пределы Африки по прибрежному маршруту, проходящему через южную Индию, Андаманский архипелаг и Сундаланд [21]. Таким образом, в результате тесного генетического родства коренных народов Австралии и Новой Гвинеи, штаммы *H. pylori* ~31–37 тыс. лет назад сформировали единую популяцию - hpSahul, занимающую промежуточное положение между африканскими и азиатскими популяциями [23]. Однако археологические свидетельства эпохи плейстоцена показывают другую дату человеческой колонизации Сахула ~42–48 тыс. лет назад [6, 23].

Глобальный филогенетический анализ показал, что занос *H. pylori* на территорию Сахула произошел единожды. Впоследствии, в результате

повышения уровня моря и обособления Австралийского континента от Новой Гвинеи, популяция hpSahul разделилась на две дискретные субпопуляции: hspAustralia и hspNGuinea (Рисунок 2). Используя уникальную коллекцию штаммов, полученных от аборигенов Австралии и Новой Гвинеи, было показано практически полное отсутствие дрейфа генов между субпопуляциями hspAustralia и hspNGuinea [21, 38].

Структура популяции *H. pylori* в России

Известно, что обширная территория Сибири, простирающаяся от Уральских гор до Тихого океана, является малонаселенной, однако при этом здесь исторически проживает большое число коренных народов (~36) из различных языковых семей. Несмотря на сложные климатические условия, современные люди впервые появились на территории Сибири около 45 тыс. лет назад и, по мнению ряда исследователей, развили адаптивные механизмы, обеспечивающие их постоянное присутствие в данном регионе в течение последнего ледникового максимума (26,5 - 19 тыс. лет назад). Кроме того, геномные исследования древнего человека свидетельствуют о том, что Сибирь была воротами для миграции людей в Северную Америку (через Берингов пролив/перешеек), а также в Западную Евразию [21, 22].

Глобальный анализ сибирских штаммов *H. pylori*, проведенный Moodley Y. et al. (2021), позволил выявить пять новых субпопуляций, которые являются эндемичными для регионов Сибири: hspUral, hspAltai, hspSiberia1, hspSiberia2 и hspKet (Рисунок 2). Происхождение сибирских субпопуляций является результатом рекомбинации нескольких предковых популяций. Так, субпопуляция hspSiberia1 возникла в результате смешения hpAsia2 и hpNorthAsia, hspSiberia2 - в результате смешения hpAsia2 и hpEastAsia, а hspKet - в результате смешения hpNorthAsia и hspSiberia2. Упомянутая ранее субпопуляция hspUral, выделенная от уральскоязычных хантов и ненцев Западной Сибири, составляет третью субпопуляцию hpAsia2 и может служить

микробным маркером для изучения миграционного пути носителей уральского языка за пределы Сибири в Северную Европу [22].

К наиболее интересному открытию следует отнести выявление на всей территории Сибири субпопуляции *hspIndigenousAmericas*, которая, как предполагалось ранее, распространена лишь среди коренных народов Северной и Южной Америки. Присутствие *hspIndigenousAmericas* по обе стороны Берингова пролива может являться следствием долгосрочного взаимодействия между жителями побережья обоих континентов. Полученные данные также подтверждают гипотезу о единой миграции северных евразийцев через Берингов пролив в период плейстоцена и последующей колонизацией Нового Света, а также о еще более ранней миграции современного человека на территорию северной Евразии [22, 38].

Субпопуляция *hspIndigenousAmericas* наиболее тесно связана с новой сибирской субпопуляцией *hspAltai*, которая территориально ограничена центральной Сибирью и выявляется в основном у тюркских и монгольских народов, в меньшей степени - у тунгусских народностей. Ввиду высокого распространения субпопуляций *hspIndigenousAmericas* и *hspAltai* на территории Сибири, а также высокой степени их филогенетического родства, Y. Moodley объединили их в новую популяцию *hpNorthAsia*, на которую приходится 44% сибирских штаммов *H. pylori*. Предположительно, *hspAltai* возник в результате генетического дрейфа от общего с *hpNorthAsia* предка и дифференцировался от *hpNorthAsia* ~199-2328 лет назад [22]. Нынешнее распространение *hspAltai* среди тюрко- и монголоязычных сибиряков предполагает распространение данной субпопуляции в результате недавних миграций тюркских (VI-XVI вв.) и монгольских (XIII вв.) народов [41].

Однако большинство сибирских генотипов (52%) не кластеризовались ни с одной из вышеупомянутых популяций и формировали три обособленные субпопуляции: *hspSiberia1*, *hspSiberia2* и *hspKet*. Полагают, что все три

популяции возникли во время голоцена и, скорее всего, в результате процессов геномного смешения, а не дивергенции.

Наиболее географически распространенной субпопуляцией являлась hspSiberia1, которая объединяла штаммы *H. pylori* от всех исследуемых коренных народов Сибири. Второй по численности являлась субпопуляция hspSiberia2, которая выявлена у некоторых коренных народов (ненцы, ханты, тувинцы, нанайцы, коряки, чукчи). Третья субпопуляция hspKet была обнаружена лишь у этнических кетов в Центральной Сибири. Эволюционное происхождение субпопуляции hspKet связано, по-видимому, с рекомбинацией между hpNorthAsia и hspSiberia2 [22, 31].

Нами уже была описана склонность популяции hpAsia2 к формированию рекомбинантных популяций при вторичном контакте с другими популяциями. Не явились исключением и две сибирские субпопуляции hspSiberia1 и hspSiberia2, которые сформировались в результате рекомбинационных событий между родительскими популяциями hpAsia2-hpNorthAsia и hpAsia2-hpEastAsia, соответственно. Однако ввиду близкого родства субпопуляций hspSiberia1 и hspSiberia2 нельзя исключить альтернативные эволюционные сценарии их возникновения. Сравнение полногеномных последовательностей сибирских штаммов *H. pylori*, возможно, позволит пролить свет на возникновение субпопуляций hspSiberia1 и hspSiberia2 [22].

К сожалению, в российской литературе имеется ограниченное количество публикаций, посвященных филогенетическому анализу российских штаммов *H. pylori*. Так, Сорокин В.М. с соавт. (2021) показали, что штаммы *H. pylori*, выделенные на территории Европейской части России, принадлежат к популяции hpEurope с равномерным распределением долей предковых популяций AE1 и AE2 [2]. Полученные данные согласуются с исследованиями Moodley Y. et al. (2016). В исследованиях Борисовой Т.В. с соавт. (2018), европейское происхождение было выявлено у 89,3% штаммов

H. pylori, циркулирующих в Якутии [1]. Отчасти это может быть связано с приходом переселенцев из европейской части России со второй половины XVI до конца XVII в. и значительным сокращением коренного населения Сибири аналогично тому, что произошло с народами Мезоамерики в процессе европейской колонизации [39].

Структура популяции *H. pylori* в Северной и Южной Америке

В результате крупномасштабного филогенетического анализа штаммов *H. pylori*, циркулирующих на территориях Северной, Центральной и Южной Америки, были идентифицированы три субпопуляции европейского происхождения, имеющие наибольшее генетическое родство с hspSWEurope: hspSWEuropeColombia (ранее обозначалась как hspEuropeColombia; выявлена в Колумбии), hspSWEuropeHonduras (Гондурас, Никарагуа, Гватемала, Сальвадор) и hspSWEuropeMexico (Мексика). Помимо указанных, также были выявлены три субпопуляции, предком которых является африканская популяция hpAfrica1: hspAfrica1NAmerica (США, Канада, Бразилия, Колумбия), hspAfrica1MiscAmerica (Мексика, Колумбия) и hspAfrica1SAfrica (ранее обозначалась как hspAfrica1Nicaragua; циркулирует преимущественно в Никарагуа и Гондурасе) (Рисунок 2) [27].

В результате недавно проведенных исследований Guevara A.A. et al. (2021), получены новые данные о структуре латиноамериканской популяции *H. pylori*. Авторами была идентифицирована еще одна колумбийская субпопуляция hspColombia. Данная популяция была разделена на три субпопуляции, соответствующие региону происхождения: hspColombia_Nariño (выявлена в департаменте Колумбии -Нариньо), hspColombia_Andes (горный регион Анд) и hspColombia_Cundinamarca (департамент Колумбии- Кундинамарка). Большинство колумбийских штаммов (~81%) принадлежали к hspSWEuropeColombia и hspColombia [10].

Анализ генетической структуры штаммов *H. pylori*, выделенных в различных регионах Перу, позволил идентифицировать новую субпопуляцию – hspEuropePeru, которая содержала менее 15% предковой субпопуляции hspAmerind и локально развивалась у представителей современных метисов [12].

Региональное структурирование американских популяций *H. pylori* европейского и африканского происхождения отражает закономерности миграционных путей колонизационной истории человека, берущей начало со времен Колумба. Так, формирование латиноамериканских субпопуляций от европейской hspSWEurope согласуется с миграцией людей из Испании и Португалии [29]. Наличие субпопуляций, происходящих от африканской hspAfrica1, является следствием колониальной миграции людей в результате работорговли XVI-XIX вв.

Интересно, что «доколумбовая» субпопуляция hspIndigenousAmericas (hspAmerind) не оказала существенного влияния на формирование геномов других американских субпопуляций. Это может свидетельствовать о том, что после долгосрочной независимой эволюции «этнические популяции» *H. pylori* плохо адаптируются к демографическим изменениям, мало приспособлены к конкуренции с новыми популяциями и не подвержены сопутствующим геномным изменениям [25, 29, 38].

В США помимо доминирующей субпопуляции hspAfrica1NAmerica, небольшие группы штаммов *H. pylori* принадлежали к субпопуляциям hspSEurope, hspSWEurope, hspNEurope и hspAfrica1MiscAmerica. Однако среди всех стран Северной и Южной Америки, наибольшее количество субпопуляций *H. pylori* наблюдается в Мексике: hspSWEuropeMexico, hspAfrica1NAmerica, hspSWEuropeHonduras, hspAfrica1MiscAmerica, hspIndigenousSAmerica и hspSWEurope. Подобное популяционное разнообразие, по-видимому, отражает историческую роль Мексики в качестве миграционных ворот в Америку для европейских государств, а также

межконтинентального средоточия популяционного разнообразия человека [27, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокая частота внутри- и межштаммовых рекомбинаций по-прежнему является основным двигателем эволюции генома вида *H. pylori*. Выявление различных изменений в геномной структуре *H. pylori* позволяет установить не только эволюционные траектории предковых популяций, но и пути появления новых субпопуляций патогена. Кроме того, понимание природы коэволюции *H. pylori* с организмом хозяина необходимо для выявления адаптивных и эволюционных процессов взаимодействия, способствующих развитию инфекции. Изучение глобальной структуры популяции *H. pylori* открывает уникальные возможности для реконструкции тысячелетних миграционных путей человека, демографических процессов и эволюционного пути бактериального вида.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Структура глобальной популяции *H. pylori*.

Figure 1. Structure of the global *H. pylori* population.

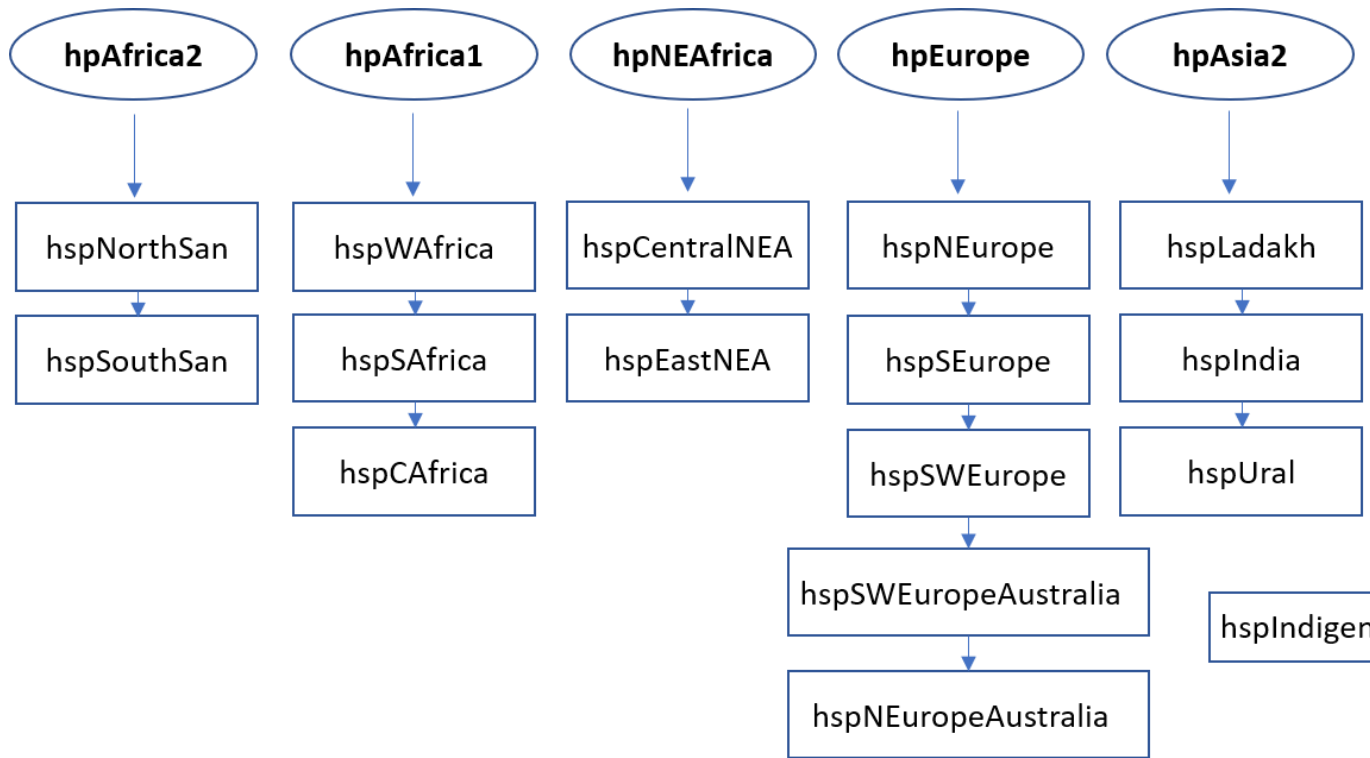
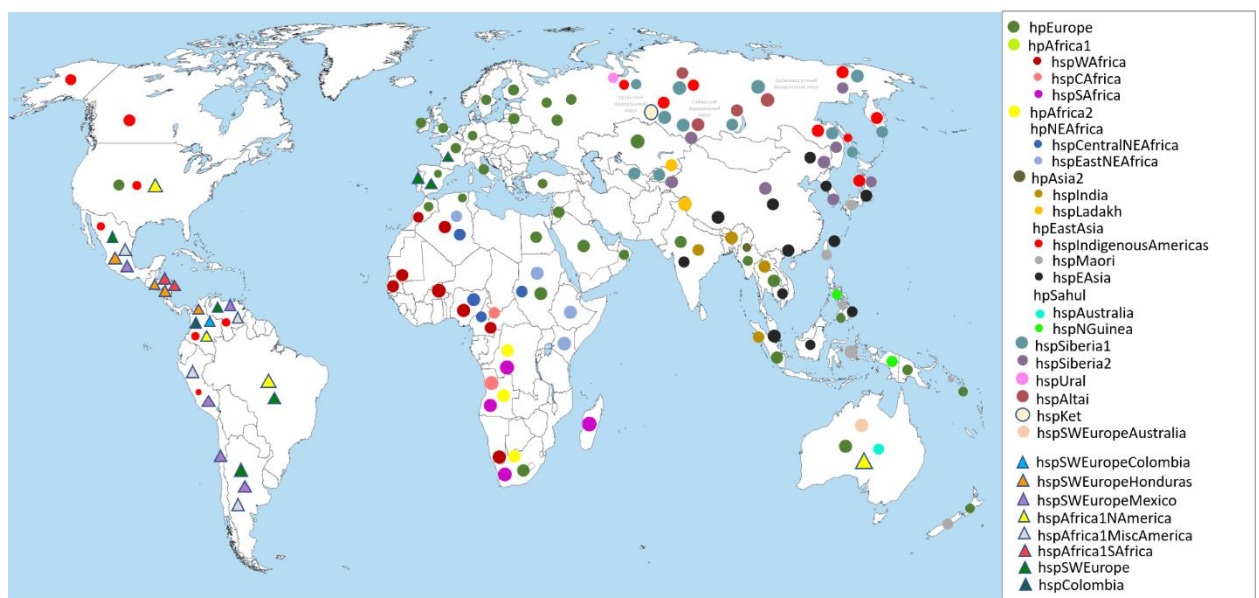


Рисунок 2. Географическое распределение популяций и субпопуляций штаммов *H. pylori*. Популяции и субпопуляции штаммов *H. pylori* промаркированы соответствующими цветами; положение кружков и треугольников на карте указывает территорию выявления штаммов *H. pylori* соответствующих популяций/субпопуляций.

Figure 2. Geographic distribution of *H. pylori* strain populations and subpopulations. Populations and subpopulations of *H. pylori* strains are color-coded; the position of circles and triangles on the map indicates the area of detected *H. pylori* strains of the corresponding populations/subpopulations.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Старкова Дарья Андреевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов / научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ORCID 0000-0003-3199-8689

e-mail: dariastarkova13@gmail.com Тел: +7921 424 6337;

Starkova Daria Andreevna, PhD, Researcher of Department for Identification of Pathogens / Department of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0003-3199-8689

e-mail: dariastarkova13@gmail.com Тел: +7921 424 6337;

Блок 2. Информация об авторах

Сварваль Алена Владимировна, к.м.н.

старший научный сотрудник, заведующая лабораторией идентификации патогенов, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

e-mail: alena.svarval@mail.ru

Svarval Alena Vladimirovna, PhD, Head of Department for Identification of Pathogens, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

ORCID 0000-0001-9340-4132

Блок 3. Метаданные статьи

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА *HELICOBACTER PYLORI*

PHYLOGENETIC STRUCTURE OF *HELICOBACTER PYLORI*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, структура популяции, hpAfrica2, hpAfrica1, hpNEAfrica, hpEurope, hpEastAsia, hpAsia2, hpSahul

Keywords: *Helicobacter pylori*, population structure, hpAfrica2, hpAfrica1, hpNEAfrica, hpEurope, hpEastAsia, hpAsia2, hpSahul

Обзорная статья.

Количество страниц текста – 17, количество таблиц – 0, количество рисунков – 1.

24.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Борисова Т.В., Готовцев Н.Н., Барашков Н.А., Пак М.В., Алексеева М.П., Иннокентьева Н.Н., Морозов И.В., Бондарь А.А., Лоскутова К.С., Соловьев А.В., Пшенникова В.Г., Рафаилов А.М., Леханова С.Н., Федорова С.А. Филогенетический анализ штаммов <i>Helicobacter pylori</i> , циркулирующих в Якутии, по данным трех генов домашнего хозяйства <i>atpA</i> , <i>mutY</i> , <i>ppa</i> // Вестник СВФУ. 2018. №.5. С. 15-24.	Borisova T. V., Gotovtsev N. N., Barashkov N. A., Pak M.V., Alekseyeva M.P., Innokent'yeva N.N., Morozov I.V., Bondar' A.A., Loskutova K.S., Solov'yev A.V., Pshennikova V.G., Rafailov A.M., Lekhanova S.N., Fedorova S.A. Phylogenetic analysis of <i>Helicobacter pylori</i> strains circulating in Yakutia by three housekeeping genes <i>atpA</i> , <i>mutY</i> , <i>ppa</i> . Vestnik of North-Eastern	DOI: 10.25587/SVFU.2018.67.1 8653

		Federal University, 2018, no.5, pp. 15-24.	
2	Сорокин В.М., Сварваль А.В., Водопьянов А.С., Писанов Р.В. Географическое разнообразие штаммов <i>Helicobacter pylori</i> , циркулирующих в европейской части РФ // Инфекция и иммунитет, 2021, Т. 11, №.4, С. 701-706.	Sorokin V.M., Svarval A.V., Vodop'janov A.S., Pisanov R.V. Geographical diversity of <i>Helicobacter pylori</i> strains circulating in the European Part of the Russian Federation. Russian Journal of Infection and Immunity, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 701-706.	DOI: 10.15789/2220-7619-GDO-1590
3	Achtman M., Azuma T., Berg D.E., Ito Y., Morelli G., Pan Z.J., Suerbaum S., Thompson S.A., van der Ende A., van Doorn L.J. Recombination and clonal groupings within <i>Helicobacter pylori</i> from different geographical regions. Mol Microbiol., 1999, vol. 32, no.3, pp. 459–470.		DOI:10.1046/j.1365-2958.1999.01382.x

4	Adhikari K., Chacón-Duque J.C., Mendoza-Revilla J., Fuentes-Guajardo M., Ruiz-Linares A. The genetic diversity of the Americas. <i>Annu Rev Genomics Hum Genet.</i> , 2017, no.18, pp. 277–296.		DOI: 10.1146/annurev-genom-083115-022331
5	Alexander S.M., Retnakumar R.J., Chouhan D., Devi T.N.B., Dharmaseelan S., Devadas K., Thapa N., Tamang J.P., Lamtha S.C., Chattopadhyay S. <i>Helicobacter pylori</i> in Human Stomach: The Inconsistencies in Clinical Outcomes and the Probable Causes. <i>Front Microbiol.</i> , 2021, no.12, e713955.		DOI: 10.3389/fmicb.2021.713955
6	Allen J., O’Connell J. Both half right: updating the evidence for dating first human arrivals in Sahul. <i>Aust Archaeol.</i> , 2014, vol. 78, no.1, pp. 86–108.		DOI: https://doi.org/10.1080/03122417.2014.11682025

7	Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D., Maciejewski R. Helicobacter pylori Virulence Factors- Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. Cells., 2020, vol. 10, no. 1, p. 27.		DOI: 10.3390/cells10010027
8	Breurec S., Guillard B., Hem S., Brisse S., Dieye F.B., Huerre M., Oung C., Raymond J., Tan T.S., Thiberge J.M., Vong S., Monchy D., Linz B. Evolutionary history of Helicobacter pylori sequences reflect past human migrations in Southeast Asia. PLoS One, 2011, vol. 6, no.7, e22058.		DOI: 10.1371/journal.pone.0022058
9	Falush D., Wirth T., Linz B., Pritchard J.K., Stephens M., Kidd M., Blaser M.J., Graham D.Y., Vacher S., Perez-Perez G.I., Yamaoka Y., Mégraud F., Otto K.,		DOI: 10.1126/science.1080857

	Reichard U., Katzowitsch E., Wang X., Achtman M., Suerbaum S. Traces of human migrations in <i>Helicobacter pylori</i> populations. <i>Science.</i> , 2003, vol. 299, no. 5612, pp. 1582-1585.		
10	Guevara A.A., Torres R.C., Castro-Valencia F.L., Suárez J.J., Criollo-Rayo A., Bravo M.M., Carmona L.C., Echeverry de Polanco M.M., Bohórquez M.E., Torres J. Selective pressure on membrane proteins drives the evolution of <i>Helicobacter pylori</i> Colombian subpopulations. <i>bioRxiv</i> , 2021, 12.14.472690.		DOI: https://doi.org/10.1101/2021.12.14.472690
11	Guevara T.A.A. A Systematic Review of Genetic Coevolution of <i>Homo Sapiens</i> and <i>Helicobacter pylori</i> : Implications for Development of Gastric Cancer. <i>Revista</i>		DOI: 10.22516/25007440.113

	Colombiana de Gastroenterol., 2017, no.31, pp. 376-390.		
12	Gutiérrez-Escobar A.J., Velapatiño B., Borda V., Rabkin C.S., Tarazona-Santos E., Cabrera L., Cok J., Hooper C.C., Jahuira-Arias H., Herrera P., Noureen M., Wang D., Romero-Gallo J., Tran B., Peek R.M. Jr., Berg D.E., Gilman R.H., Camargo M.C. Identification of New <i>Helicobacter pylori</i> Subpopulations in Native Americans and Mestizos From Peru. <i>Front Microbiol.</i> , 2020, no. 11, pp. 601839.		DOI: 10.3389/fmicb.2020.601839
13	1. Hanafiah A., Lopes B.S. Genetic diversity and virulence characteristics of <i>Helicobacter pylori</i> isolates in different human		DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104135

	ethnic groups. Infect Genet Evol., 2020, 78:104135.		
14	Kersulyte D., Kalia A., Gilman R.H., Mendez M., Herrera P., Cabrera L., Velapatiño B., Balqui J., Paredes Puente de la Vega F., Rodriguez Ulloa C.A., Cok J., Hooper C.C., Dailide G., Tamma S., Berg D.E. <i>Helicobacter pylori</i> from Peruvian amerindians: traces of human migrations in strains from remote Amazon, and genome sequence of an Amerind strain. PLoS One, 2010, vol. 5, no. 11, e15076.		DOI: 10.1371/journal.pone.0015076
15	Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A., Liu H., Roumagnac P., Falush D., Stamer C., Prugnolle F., van der Merwe S.W., Yamaoka Y., Graham D.Y., Perez-Trallero E., Wadstrom T., Suerbaum S.,		DOI: 10.1038/nature05562

	Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and <i>Helicobacter pylori</i> . <i>Nature</i> , 2007, vol. 445, no. 7130, pp. 915-918.		
16	Linz B., Vololonantenainab C.R., Seck A., Carod J.F., Dia D., Garin B., Ramanampamonjy R.M., Thiberge J.M., Raymond J., Breurec S. Population genetic structure and isolation by distance of <i>Helicobacter pylori</i> in Senegal and Madagascar. <i>PLoS One</i> , 2014, vol. 9, no. 1, e87355.		DOI: 10.1371/journal.pone.0087355
17	Maixner F., Krause-Kyora B., Turaev D., Herbig A., Hoopmann M.R., Hallows J.L., Kusebauch U., Vigl E.E., Malfertheiner P., Megraud F., O'Sullivan N., Cipollini G., Coia V., Samadelli M., Engstrand L., Linz B., Moritz R.L., Grimm R., Krause J.,		DOI: 10.1126/science.aad2545

	Nebel A., Moodley Y., Rattei T., Zink A. The 5300-year-old <i>Helicobacter pylori</i> genome of the Iceman. <i>Science</i> , 2016, vol. 351, no. 6269, pp. 162-165.		
18	Maixner F., Thorell K., Granehäll L., Linz B., Moodley Y., Rattei T., Engstrand L., Zink A. <i>Helicobacter pylori</i> in ancient human remains. <i>World J Gastroenterol.</i> , 2019, vol. 25, no. 42, pp. 6289-6298.		DOI: 10.3748/wjg.v25.i42.6289
19	Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. <i>Lancet</i> , 1984, vol. 1, no. 8390, pp. 1311–1315.		DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6
20	Mégraud F., Lehours P., Vale F.F. The history of <i>Helicobacter pylori</i> : from phylogeography to paleomicrobiology.		DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.013

	Clin Microbiol Infect., 2016, vol. 22, no. 11, pp. 922-927.		
21	Moodley Y. Helicobacter pylori: Genetics, Recombination, Population Structure, and Human Migrations. Helicobacter pylori Research. J.: Springer, 2016, pp. 3-27.		DOI: 10.1007/978-4-431-55936-8_1
22	Moodley Y., Brunelli A., Ghirotto S., Klyubin A., Maady A.S., Tyne W., Muñoz-Ramirez Z.Y., Zhou Z., Manica A., Linz B., Achtman M. Helicobacter pylori's historical journey through Siberia and the Americas. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, vol. 118, no. 25, e2015523118.		DOI: 10.1073/pnas.2015523118
23	Moodley Y., Linz B. Helicobacter pylori Sequences Reflect Past Human Migrations. Genome Dyn., 2009, no. 6, pp. 62-74.		DOI: 10.1159/000235763

24	Moodley Y., Linz B., Bond R.P., Nieuwoudt M., Soodyall H., Schlebusch C.M., Bernhöft S., Hale J., Suerbaum S., Mugisha L., van der Merwe S.W., Achtman M. Age of the association between <i>Helicobacter pylori</i> and man. PLoS Pathog., 2012, vol. 8, no. 5, e1002693.		• DOI: 10.1371/journal.ppat. 1002693
25	Muñoz-Ramírez Z.Y., Mendez-Tenorio A., Kato I., Bravo M.M., Rizzato C., Thorell K., Torres R., Aviles-Jimenez F., Camorlinga M., Canzian F., Torres J. Whole Genome Sequence and Phylogenetic Analysis Show <i>Helicobacter pylori</i> Strains from Latin America Have Followed a Unique Evolution Pathway. Front Cell Infect Microbiol., 2017, no. 7, pp. 50.		DOI: 10.3389/fcimb.2017.00050

26	Muñoz-Ramirez Z.Y., Pascoe B., Mendez-Tenorio A., Mourkas E., Sandoval-Motta S., Perez-Perez G., Morgan D.R., Dominguez R.L., Ortiz-Princz D., Cavazza M.E., Rocha G., Queiroz D.M.M., Catalano M., Palma G.Z., Goldman C.G., Venegas A., Alarcon T., Oleastro M., Vale F.F., Goodman K.J., Torres R.C., Berthenet E., Hitchings M.D., Blaser M.J., Sheppard S.K., Thorell K., Torres J. 500-year tale of co-evolution, adaptation, and virulence: <i>Helicobacter pylori</i> in the Americas. <i>ISME J.</i> , 2021, vol. 15, no.1, pp. 78-92.		DOI: 10.1038/s41396-020-00758-0
27	Muñoz-Ramirez Z.Y., Pascoe B., Mendez-Tenorio A., Mourkas E., Sandoval-Motta S., Perez-Perez G., Morgan D.R., Dominguez R.L., Ortiz-Princz D.,		DOI: 10.1038/s41396-020-00758-0

	<p>Cavazza M.E., Rocha G., Queiroz D.M.M., Catalano M., Palma G.Z., Goldman C.G., Venegas A., Alarcon T., Oleastro M., Vale F.F., Goodman K.J., Torres R.C., Berthenet E., Hitchings M.D., Blaser M.J., Sheppard S.K., Thorell K., Torres J. A 500-year tale of co-evolution, adaptation, and virulence: <i>Helicobacter pylori</i> in the Americas. <i>ISME J.</i>, 2021, vol. 15, no.1, pp. 78-92.</p>		
28	<p>Nell S., Eibach D., Montano V., Maady A., Nkwescheu A., Siri J., Elamin W.F., Falush D., Linz B., Achtman M., Moodley Y., Suerbaum S. Recent acquisition of <i>Helicobacter pylori</i> by Baka pygmies. <i>PLoS Genet.</i>, 2013, vol. 9, no. 9, e1003775.</p>		<p>DOI: 10.1371/journal.pgen.1003775</p>

29	Oleastro M., Rocha R., Vale F.F. Population genetic structure of <i>Helicobacter pylori</i> strains from Portuguese-speaking countries. <i>Helicobacter</i> , 2017, vol. 22, no. 4.		DOI: 10.1111/hel.12382
30	Pakendorf B., Bostoen K., de Filippo C. Molecular perspectives on the Bantu expansion: a synthesis. <i>Lang Dyn Chang.</i> , 2011, no.1, pp. 50–88.		DOI:10.1163/221058211X5 70349
31	Pugach I., Matveev R., Spitsyn V., Makarov S., Novgorodov I., Osakovsky V., Stoneking M., Pakendorf B. The Complex Admixture History and Recent Southern Origins of Siberian Populations. <i>Mol Biol Evol.</i> , 2016, vol. 33, no.7, pp. 1777-95.		DOI: 10.1093/molbev/msw055
32	Reshetnyak V.I., Burnistrov A.I., Maev I.V. <i>Helicobacter pylori</i> : commensals,		DOI: 10.3748/wjg.v27.i7.545

	symbiont or pathogens? World J Gastroenterol., 2021, vol. 27, no.7, pp. 545-560.		
33	Subsomwong P., Miftahussurur M., Vilaichone R.K., Ratanachu-Ek T., Suzuki R., Akada J., Uchida T., Mahachai V., Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence genes of minor ethnic groups in North Thailand. Gut Pathogens, 2017, vol. 9, no. 56.		DOI: 10.1186/s13099-017-0205-x
34	Suerbaum S., Achtman M. Helicobacter pylori: recombination, population structure and human migrations. Int J Med Microbiol., 2004, no. 294, pp. 133-139.		DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.06.014
35	Tay C.Y., Mitchell H., Dong Q., Goh K.L., Dawes I.W., Lan R. Population structure of Helicobacter pylori among ethnic groups in Malaysia: recent acquisition of		DOI: 10.1186/1471-2180-9-126.

	the bacterium by the Malay population. BMC Microbiol., 2009, vol. 9, no.126, pp. 1-13.		
36	Thorell K., Yahara K., Berthenet E., Lawson D.J., Mikhail J., Kato I., Mendez A., Rizzato C., Bravo M.M., Suzuki R., Yamaoka Y., Torres J., Sheppard S.K., Falush D. Rapid evolution of distinct <i>Helicobacter pylori</i> subpopulations in the Americas. PLoS Genet., 2017, vol. 13, no. 2, e1006546.		DOI: 10.1371/journal.pgen.1006546
37	Vale F.F., Vadivelu J., Oleastro M., Breurec S., Engstrand L., Perets T.T., Mégraud F., Lehours P. Dormant phages of <i>Helicobacter pylori</i> reveal distinct populations in Europe. Sci Rep., 2015, 5:14333.		DOI: 10.1038/srep14333

38	Waskito L.A., Yamaoka Y. The Story of <i>Helicobacter pylori</i> : Depicting Human Migrations from the Phylogeography. <i>Adv Exp Med Biol.</i> , 2019, no. 1149, pp. 1-16.	DOI: 10.1007/5584_2019_356
39	Yamaoka Y. <i>Helicobacter pylori</i> typing as a tool for tracking human migration. <i>Clin Microbiol Infect.</i> , 2009, vol. 15, no. 9, pp. 829-834.	DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02967.x.
40	Yunusbayev B., Metspalu M., Metspalu E., Valeev A., Litvinov S., Valiev R., Akhmetova V., Balanovska E., Balanovsky O., Turdikulova S., Dalimova D., Nymadawa P., Bahmanimehr A., Sahakyan H., Tambets K., Fedorova S., Barashkov N., Khidiyatova I., Mihailov E., Khusainova R., Damba L., Derenko M., Malyarchuk B., Osipova L., Voevoda M., Yepiskoposyan L., Kivisild T.,	DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068

	Khusnutdinova E., Villems R. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia. PLoS Genet., 2015, vol. 11, no. 4, e1005068.		
--	---	--	--