

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Готовцев, Н.А. Барашков, К.Е. Саввинова, М.В. Пак,
М.П. Алексеева, К.С. Лоскутова, В.Г. Пшенникова,
А.М. Рафаилов, С.Н. Леханова, Э. Крюбези, С.А. Федорова

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ НЕКОТОРЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЯКУТИИ: СВЯЗЬ ШТАММОВ *ICEA1 HELICOBACTER PYLORI* С РАННИМ НАЧАЛОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

УДК 616.34 (571.56)

Приведены результаты изучения клинических исходов у пациентов с некоторыми гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от аллельных вариантов гена *iceA Helicobacter pylori*. Штаммы *iceA1* были идентифицированы в 65,2% случаев, а *iceA2* – в 34,7%. Ассоциаций в зависимости от пола пациентов, их места рождения или проживания не выявлено. Однако статистически значимые отличия в распределении аллелей гена *iceA* были найдены в зависимости от возраста пациентов с хроническим гастритом (ХГ), в частности отмечена высокая выявляемость *iceA1* среди подростков. Полученные результаты могут свидетельствовать о раннем начале ХГ у носителей штаммов *iceA1*, циркулирующих в Якутии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, Якутия, ген *iceA*.

The article presents the results of a study of clinical outcomes in patients with several gastroduodenal diseases, depending on the allelic variants of the gene *iceA Helicobacter pylori*. The *iceA1* strains were identified in 65,2% cases and *iceA2* – in 34,7% cases. We found no associations according to gender of patients, their place of birth or residence. However, statistically significant differences in the distribution of *iceA* gene alleles were found depending on age of patients with chronic gastritis. Obtained results may indicate the early onset of chronic gastritis on carriers of *iceA1* strains circulating in Yakutia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, duodenal ulcer, Sakha Republic (Yakutia), *iceA* gene.

Введение. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) была признана основной причиной хронического гастрита (ХГ). Несколько эпидемиологических исследований показали, что инфекция *H. pylori* также связана с серьезными гастродуоденальными заболеваниями, в том числе с язвенной болезнью (ЯБ) и раком желудка [17]. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило инфекцию *H. pylori* в группу канцерогенов I порядка (явные канцерогены), наравне с радионуклидами, излучениями и некоторыми химическими веществами [28]. Показано, что инфекция остается латент-

ной у большинства пациентов, и только примерно у 20% инфицированных индивидов развиваются серьезные заболевания [16]. Проявление заболеваний, вероятно, зависит от экологических факторов, образа жизни и пищевых привычек индивидов. Кроме того, на клинические исходы могут влиять и другие факторы, например, вирулентность и патогенность самих штаммов *H. pylori*.

В настоящее время известны несколько факторов вирулентности и патогенности *H. pylori*, ассоциированных с ЯБ и раком желудка, которые кодируются генами: *cagA*, *iceA*, *vacA*, *babA* и *oipA* [7, 9, 17, 19, 21, 30]. Одним из наиболее значимых факторов вирулентности и патогенности является ген *iceA*. Первые серии исследований показали, что ген *iceA* индуцируется при контакте с эпителием и имеет два варианта – *iceA1* и *iceA2* [5, 13, 15]. Аллельный вариант *iceA1* ассоциирован с язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК) [5, 8, 11, 14, 29]. Аллельный вариант *iceA2* некоторые исследователи связывают с бессимптомным гастритом и неязвенной диспепсией [12, 17]. Тем не менее роль гена *iceA* остается неоднозначной, поскольку некоторые исследования не смогли воспроизвести наблюдение в других выборках пациентов [7, 10, 26, 27, 29].

Ранее в Якутии были выполнены

исследования, посвященные изучению гастродуоденальной патологии, которые в основном были сосредоточены на анализе изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка, морфологической картины и характеристике *H. pylori* ассоциированного гастрита у взрослых, детей и подростков [1–4]. Клинические исходы гастродуоденальных заболеваний в зависимости от аллельных вариантов гена *iceA* штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Якутии, не были изучены.

Целью настоящей работы является изучение клинических исходов у пациентов с некоторыми гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от аллельных вариантов гена *iceA H. pylori* в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Всего обследовано 144 пациента (средний возраст 34,97±16,21 лет) с гастродуоденальными заболеваниями, из них 43 подростка (средний возраст 15,05±1,41 лет) и 101 взрослый (средний возраст 43,45±12,42 лет). Пациенты с предварительным диагнозом хронический гастрит были направлены лечашими врачами (педиатр, терапевт и гастроэнтеролог) в эндоскопическое отделение Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) (РБ №1-НЦМ) на фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). Во время ФГДС был

ЯНЦ КМП: ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович – м.н.с., Donzcrew@mail.ru, БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., зав. лаб., barashkov2004@mail.ru, ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна – м.н.с., pshennikovavera@mail.ru; СВФУ им. М.К. Аммосова: ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. НИЛ Института естественных наук, с.н.с., САВВИНОВА Кюней Егоровна – студент Института естественных наук, Potarova.kyuna@mail.ru, ПАК Мария Владимировна – аспирант Медицинского института, РАФАИЛОВ Адюм Михайлович – к.б.н., доцент ИЕН, archinay@mail.ru, ЛЕХАНОВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент МИ; АЛЕКСЕЕВА Мавра Павловна – врач эндоскопист РБ №1-НЦМ; ЛОСКУТОВА Кюней Саввична – к.м.н., зав. лаб. РБ №1-НЦМ; КРЮБЕЗИ Эрик – MD, проф. Университета Версаль-Сен-Кантен-ан-Ивелин (Франция), crubezy.eric@free.fr.

осуществлен забор гастробиоптатов. В последующем гастробиоптаты были направлены на гистологическое исследование слизистой оболочки желудка в патологоанатомический отдел РБ №1-НЦМ.

По результатам гистологического исследования, среди 144 пациентов у 43 не был обнаружен *H. pylori*, и у 5 пациентов не подтвердился диагноз хронический гастрит (исключены из дальнейшего анализа).

Среди оставшихся 96 пациентов с подтвержденным диагнозом ХГ (n=46) и ХГ, сопровождающийся эрозиями и язвами (n=50), был проведен молекулярно-генетический анализ (рис. 1).

Эндоскопическое и гистологическое исследование. Фиброгастродуоденоскопия была проведена утром, натощак. Забор кусочков был осуществлен из антрального отдела желудка в количестве 2-3 биоптатов при эндоскопическом исследовании с помощью фиброскопа GIF-P3 фирмы «Olympus» (Япония).

Полученные биоптаты слизистой оболочки желудка были зафиксированы в 10%-ном растворе формалина. Депарафинирование срезов и окрашивание гематоксилином и эозином осуществлены по стандартной методике. Для прицельной бактериоскопии срезы окрашены по способу Романовского-Гимзы. Исследование проведено под увеличением x100, x400 и x1000 на микроскопах «Axioskop» фирмы «Opton». Морфологические критерии хронического гастрита оценены в соот-

ветствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (Хьюстон, США, 1996).

Молекулярно-генетический анализ. Из замороженных гастробиоптатов у пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом хронический гастрит и хронический гастрит с эрозиями и язвами с помощью фенольно-хлороформной экстракции была выделена геномная ДНК *H. pylori*.

Детекция гена *iceA* *H. pylori*. Амплификация искомым фрагментов ДНК *H. pylori* была выполнена с помощью ПЦР-амплификатора фирмы «Bio-Rad». Детекция аллельных вариантов гена *iceA* была проведена с использованием оригинальной последовательности олигонуклеотидных праймеров, предложенных ранее (табл.1), которые фланкируют область ДНК *H. pylori*, содержащую ген *iceA*.

Разделение продуктов амплификации осуществлено в горизонтальных электрофорезных камерах в 3%-ном агарозном геле. Визуализация продуктов ПЦР осуществлена при помощи геле-видеодокументационного устройства фирмы «Bio-Rad» с использованием программного обеспечения Image Lab™ Software.

Статистический анализ. Результаты молекулярно-генетического исследования были оценены с помощью теста χ^2 -квадрат с использованием программного обеспечения Biostatd (McGraw-Hill, Inc. Version 3.03). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этический контроль. Обследования, предусмотренные рамками научно-исследовательской работы, проводились строго после информированного согласия участников и их родителей (закон-

ных представителей) без нарушений этических норм. Данная научно-исследовательская работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного эндоскопического и гистологического исследования из 144 обследованных пациентов у 96 индивидов были подтверждены диагнозы хронический гастрит, а также язва и эрозия желудка, ассоциированные с наличием *H. pylori*. Из исследования были исключены четыре образца, так как три из них были отрицательны на оба аллеля *iceA1* и *iceA2*, а один образец был положителен как на наличие аллеля *iceA1*, так и *iceA2*. Выборку составили образцы ДНК *H. pylori*, выделенные из биоптатов 92 пациентов – якутов (43 подростка и 49 взрослых). Штаммы *iceA1* были идентифицированы в 65,2% случаев (60 образцов), а *iceA2* – в 34,7% случаев (32 образца) (табл.2).

Анализ ассоциаций штаммов *iceA1* и *iceA2* с наличием эрозий и язв. Ретроспективный анализ клинических исходов у пациентов с исследованными гастродуоденальными заболеваниями не показал наличие ассоциаций штаммов *iceA1* и *iceA2* с эрозиями и язвами ($\chi^2=0,11$, $p>0,05$) (табл.2). Рядом авторов показано, что клинические исходы при гастродуоденальных заболеваниях ассоциированы с определенными аллельными вариантами гена *iceA* *H. pylori* [8, 16, 20, 22]. Недавнее исследование по метаанализу аллельных вариантов гена *iceA* по клиническим исходам показало, что аллель *iceA1* был слабо, но в значительной степени связан с язвенной болезнью, особенно с язвой ДПК, в то время как *iceA2* не показал такую ассоциацию [16]. Однако известны исследования, которые не подтверждают существование ассоциаций между аллельными вариантами

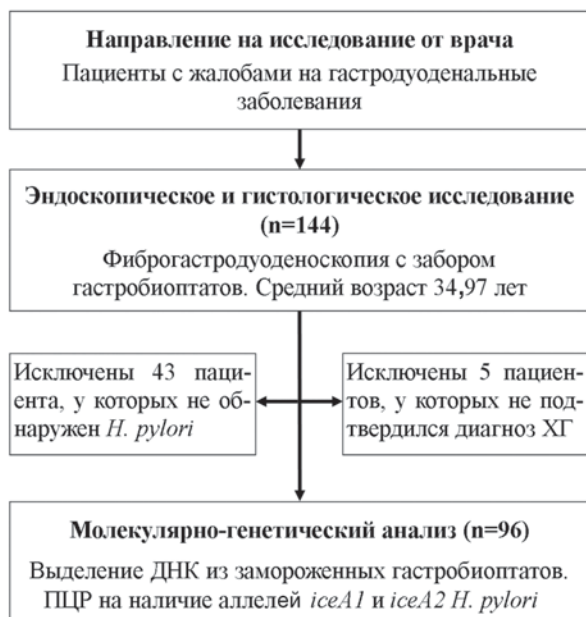


Рис. 1. Схема формирования выборок для молекулярно-генетического исследования

Таблица 1

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для детекции аллелей гена *iceA* [9]

Ген, фрагмент	Название олигонуклеотидного праймера	Последовательность от 5' → 3' конца	Размер амплифицируемого фрагмента
<i>iceA</i>	<i>iceA1</i>	F5'-GTGTTTTTTAACCAAAGTATC-3' R5'-CTATAGCCAGTCTCTTTGCA-3'	247 п.н.
	<i>iceA2</i>	F5'-GTTGGGTATATCACAATTTAT-3' R5'-TTRCCCTATTTTCTAGTAGGT-3'	334 п.н.

Примечание. R – любой нуклеотид.

Таблица 2

Сравнение частоты аллелей гена *iceA* в зависимости от наличия эрозий и язв, половозрастных и демографических факторов

Факторы	n (92)	iceA1 (%)	iceA2 (%)	χ^2	p
Зависимость от наличия язв и эрозий					
ХГ с эрозиями и язвами желудка и ДПК	42	27 (64,2%)	15 (35,7%)	0,11	>0,05
ХГ	50	33 (66,0%)	17 (34,0%)		
Зависимость от возраста					
Подростки	43	34 (79,0%)	9 (20,9%)	6,83	<0,01
Взрослые	49	26 (53,0%)	23 (46,9%)		
Сравнение по полу					
Мужской пол	42	28 (66,6%)	14 (33,3%)	0,07	>0,05
Женский пол	50	32 (64,0%)	18 (36,0%)		
Сравнение по месту проживания					
Городское население	12	8 (66,6%)	4 (33,3%)	0,01	>0,05
Сельское население	80	52 (65,0%)	28 (35,0%)		

гена *iceA* и клиническими исходами [8, 18, 23, 24, 26, 27, 29]. В нашем исследовании также ассоциация аллельных вариантов *iceA1* с язвенной болезнью не была получена, что, вероятно, может объясняться либо малочисленностью нашей выборки, либо отсутствием такой ассоциации в популяции якутов.

Анализ ассоциаций штаммов *iceA1* и *iceA2* в зависимости от пола, возраста и места рождения/проживания пациентов. Мы не нашли ассоциаций в зависимости от пола пациентов ($\chi^2=0,07$, $p>0,05$), их места рождения или проживания (городское или сельское население) ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$)

(табл.2). Однако статистически значимые отличия в распределении аллелей гена *iceA* были найдены в зависимости от возраста пациентов с ХГ. Среди подростков *iceA1* был выявлен в 79,0% случаев (34 из 43 пациента), в то время как у взрослых – только в 53,0% (26 из 49 пациентов) ($\chi^2=6,83$, $p<0,01$) (табл.2). В нашем исследовании была получена ассоциация аллельного варианта *iceA1* с ранним началом ХГ, что в целом может подтверждать более патогенные свойства штаммов *iceA1*. Подобная ассоциация с возрастом ранее была показана в Тунисе, где были получены статистически значимые отличия между па-

циентами-подростками и взрослыми пациентами [25]. Однако средний возраст пациентов в Тунисе (средний возраст 39,9 лет) был несколько больше, чем в Якутии (средний возраст 29,8 лет). В других подобных исследованиях ассоциаций с возрастом по гену *iceA* не было показано.

Анализ распределения штаммов *iceA1* и *iceA2* по степени обсемененности и активности воспаления. Клинические исходы пациентов с ХГ были оценены при сравнении аллельных вариантов по степени обсемененности и степени активности воспаления. В выборке пациентов с ХГ, у которых были выявлены язвы и эрозии, и в выборке пациентов без язв и эрозий чаще всего наблюдалась первая степень обсемененности (до 20 микробных тел в поле зрения). В целом по степени обсемененности показан общий тренд распределения по встречаемости аллелей гена *iceA* в обеих группах пациентов (рис. 2, А, Б).

По активности воспаления в выборке пациентов с ХГ, у которых были выявлены язвы и эрозии, преобладала вторая степень активности (рис. 2, В). У пациентов с ХГ без язв и эрозий, у которых встречался аллель *iceA1*, статистически значимо преобладала первая степень активности воспаления (рис.2, Г). Таким образом, по активности воспаления тренды распределения по встречаемости аллелей *iceA1* и *iceA2* не совпали.

Подводя итоги сравнения степени обсемененности и активности воспаления, можно заключить, что у исследованной нами выборки пациентов была обнаружена слабая активность воспаления у пациентов со штаммами гена *iceA1*, и наоборот, более выраженная степень воспаления у носителей штаммов *iceA2*. В исследованиях Peek и др. [5] была показана обратная тенденция – у больных со штаммами *iceA1* воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка была выше, чем у носителей штаммов *iceA2* [5]. Авторы объясняют этот факт тем, что *iceA1*, возможно, связан с повышенным уровнем интерлейкина-8 [6] и, следовательно, более выраженным местным иммунным ответом макроорганизма [5, 31]. Вероятно, слабая активность воспаления у обследованных нами пациентов, обсемененных штаммами *iceA1* *H. pylori*, может объясняться как структурными особенностями *iceA1* и *iceA2*, так и особенностями иммунной системы у пациентов-якутов. Полу-

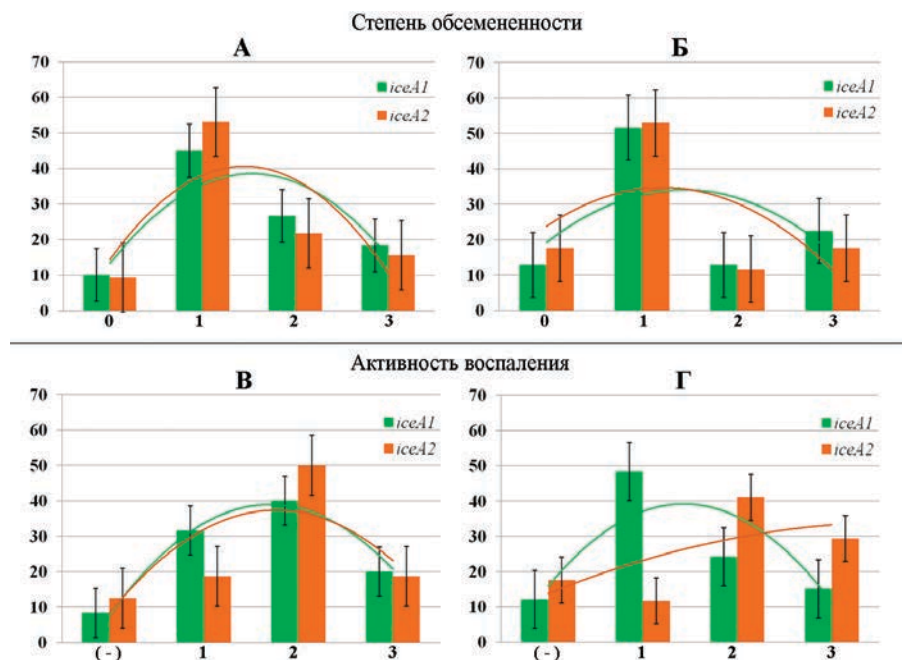


Рис. 2. Сравнение аллельных вариантов по степени обсемененности в выборке пациентов с ХГ, язвами и эрозиями и выборке с ХГ с отсутствием язв и эрозий: А, В – ХГ с язвами и эрозиями, Б, Г – ХГ без язв и эрозий. (-) – отсутствие активности воспаления

ченные нами данные о несоответствии активности воспаления у носителей штаммов *iceA* в Якутии требуют дальнейшего изучения.

Выводы. Таким образом, мы обнаружили, что в популяции якутов у подростков с ХГ чаще встречался аллель *iceA1* (79,0%), чем у взрослых (53,0%) ($\chi^2=6,83$, $p<0,01$). Полученные результаты могут свидетельствовать о раннем начале ХГ у носителей штаммов *iceA1*, что в целом подтверждает более патогенные свойства штаммов *iceA1* по сравнению со штаммами *iceA2*, циркулирующих в Якутии.

Работа выполнена при поддержке проекта Министерства образования и науки РФ ГК №6.656.2014/К, при финансовой поддержке гранта «Научно-образовательный фонд поддержки молодых учёных Республики Саха (Якутия)» 201502010121, а также при поддержке гранта Главы Республики Саха (Якутия) молодым ученым, специалистам и студентам (№ 105-РГ от 8 февраля 2016 года).

Литература

1. Александрова С.Л. Гастродуоденальная патология, ассоциированная *Helicobacter pylori*, у детей в регионе Якутии / С.Л. Александрова, Н.Н. Барашкова, Е.А. Корниенко // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – С. 86-88.
2. Alexandrova S.L. *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal pathology in children in the region of Yakutia / S.L. Alexandrova, N.N. Barashkova, E.A. Kornienko // Siberian Journal of Medicine. – 2007. – P. 86-88.
3. Лоскутова К.С. Изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии / К.С. Лоскутова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2006. – Т.3, №2. – С.22-26.
4. Loskutova K.S. Changes in the mucous membrane of the antrum with *Helicobacter pylori*-associated gastritis in the population of Yakutia / K.S. Loskutova // Herald of the North-Eastern Federal University M.K. Ammosov. – 2006. – Vol.3 – №2. – P.22-26.
5. Леханова С.Н. Морфологическая характеристика НР-ассоциированных гастритов у детей и подростков Якутии / С.Н. Леханова, В.А. Аргунов // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, вып. 1. – С. 72-76.
6. Lekhanova S.N. Morphological characteristics of HP-associated gastritis in children and adolescents of Yakutia / S.N. Lekhanova, V.A. Argunov // Herald of NSU. Series: biology, clinical medicine. – 2009. – Vol. 7, 1. – P. 72-76.
7. Особенности морфологической картины, кислотности желудочного сока и обсемененности *H. pylori* в зависимости от клинического течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Г. Кривошапкин, Т.Н. Курбатова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 35-37.
8. Features of morphological picture, gastric acidity and contamination of *H. pylori* depending on the clinical course of gastric ulcer and duodenal ulcer / V.G. Krivoshapkin, T.N. Kurbatova // Far East Medical Journal. – 2007. – №4. – P. 35-37.
9. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *H. pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome / R.M. Jr. Peek, S.A. Thompson, J.P. Donahue [et al.] // Proc Assoc Am Physicians. – 1998. – 110: 531–544.
10. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura / T. Ando, T. Tsuzuki, T. Mizuno [et al.] // *Helicobacter*. – 9. – 2004. – P. 443–452.
11. Clinical relevance of *H. pylori* *cagA* and *vacA* gene polymorphisms / D. Basso, C.F. Zambon, D.P. Letley [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – 135. – P. 91–99.
12. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* Status of *H. pylori* / L.J. van Doorn, C. Figueiredo, R. Sanna [et al.] // *Gastroenterology*. – 1998;115:58–66 (15)
13. Clinical relevance of the *H. pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin / M. Gerhard, N. Lehn, N. Neumayer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1999. – №96. – P. 12778–12783.
14. Evaluation of the clinical relevance of the *iceA1* gene in patients with *H. pylori* infection in Japan / D. Nishiyama, T. Shimoyama, S. Fukuda [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2000 Jan;35(1): 36-9.
15. Functional analysis of *iceA1*, a CATG-recognizing restriction endonuclease gene in *H. pylori* / Q. Xu, R. D. Morgan, R. J. Roberts [et al.] // *Nucleic Acids Research*. 2002;30(17):3839-3847.
16. *H. pylori iceA* alleles are disease-specific virulence factors / V. Caner, M. Yilmaz, N. Yonetci [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2007. – 13. – P. 2581–2585.
17. *H. pylori cagA* and *iceA* genotypes status and risk of peptic ulcer in Saudi patients / A.M. Momenah, M.T. Tayeb // *Saudi Med J*. – 2007. – 28: 382–385.
18. *H. pylori* genotypes and expression of gastritis in erosive gastro-oesophageal reflux disease / A. Leodolter, K. Wolle, U. Peitz [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2003. – 38: 498–502.
19. *H. pylori* genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains / C. Figueiredo, L.J. van Doorn, C. Nogueira [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2001 Feb. – 36(2). – P. 128-135.
20. *H. pylori iceA*, clinical outcomes, and correlation with *cagA*: a meta-analysis / S. Shiota, M. Watada, M. Osamu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012;7(1):e30354.
21. *H. pylori* infection / S. Suerbaum and P. Michetti // *N Engl. J. Med*. – 2002. – 347, 1175-1186.
22. *iceA* genotypes of *H. pylori* strains isolated from Brazilian children and adults / A.A. Ashour, G.B. Collares, E.N. Mendes [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2001 May. – 39(5). – P. 1746-1750.
23. Importance of *H. pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production / Y. Yamaoka, S. Kikuchi, H.M. el-Zimaity [et al.] // *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):414-24.
24. Molecular Basis of pathogenicity in *H. pylori* clinical isolates / I.B. Ramis, T.L. Fonseca, E.P. de Moraes [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2010 Oct;48(10):3776-8. doi: 10.1128/JCM.00472-10. Epub 2010 Aug 4.
25. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration / J.C. Atherton, P. Cao, R.M. Jr. Peek [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, №30. – P. 17771–17777.
26. Presence of *iceA1* but not *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagN*, *cagT*, or *orf13* genes of *H. pylori* is associated with more severe gastric inflammation in Taiwanese / S.M. Sheu, B.S. Sheu, H.B. Yang [et al.] // *J Formos Med Assoc*. – 2002. – 101: 18–23.
27. Prevalence of *H. pylori vacA*, *cagA* and *iceA* genotypes in Nigerian patients with duodenal ulcer disease / S.I. Smith, C. Kirsch, K.S. Oyediji [et al.] // *J Med Microbiol*. – 2002. – 51: 851–854.
28. Prevalence of *H. pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients / C. Chomvarin, W. Namwat, K. Chaicumpar [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2008. – 12. – P. 30–36.
29. Prevalence of *H. pylori vacA*, *cagA*, *iceA* and *oipA* genotypes in Tunisian patients / B. Mansour, C. Fendri, M. Zribi [et al.] *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2010. – 9: 10
30. Relationship between *H. pylori iceA*, *cagA* and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries / Y. Yamaoka, T. Kodama, O. Gutierrez [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. – 1999. – Vol. 37. – P. 2274-2279.
31. Relationship between nuclear factor-kappaB activation and virulence factors of *H. pylori* in Japanese clinical isolates / S. Maeda, J. Amarsanaa, Y. Mitsuno [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2002. – 17: 556–562.
32. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 1994.
33. Sequence analysis and clinical significance of the *iceA* gene from *H. pylori* strains in Japan / Y. Ito, T. Azuma, S. Ito [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2000. – 38: 483–488.
34. Unidentified curved bacillus in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / B. J. Marshall and J. R. Warren // *Lancet* ii. – 1984. – 1311–1314.
35. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review / B.M. Roesler, E.M. Rabelo-Gonçalves, J.M. Zeitune // *Clin Med Insights Gastroenterol*. – 2014;7:9–17. 27.