

УДК [616.98:579.835.12]-092

Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия

Е.С. Агеева¹, О.В. Штыгашева¹, Н.В. Рязанцева², В.В. Цуканов³¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан,²Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск,³Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Красноярск)

Molecular genetic factors influencing outcomes of *Helicobacter pylori* infection at Khakasia republic inhabitants

Ye.S. Ageyeva, O.V. Shtygasheva, N.V. Ryazantseva, V.V. Tsukanov

Цель исследования. Выявить молекулярно-генетические особенности *Helicobacter pylori* и полиморфизма генов основных иммунорегуляторных интерлейкинов у хакасов, оценить их влияние на исход инфицирования патогеном.

Материал и методы. Исследование проводили при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях: язвенной болезни и хроническом гастрите у коренных жителей Хакасии. Распространенность полиморфизма генов интерлейкинов ИЛ1 β , ИЛ1Ra, ИЛ8, CYP2C19 изучали методом рестрикционного анализа, субтипов VacA+– и CagA+– *H. pylori* – с помощью полимеразной цепной реакции.

Aim of investigation. To detect molecular-genetic features of *Helicobacter pylori* and polymorphism of main immunoregulatory interleukins genes at Khakases, to estimate their effect on outcomes of infection pathogen.

Material and methods. Investigation was carried out at native population of Khakasia with *H. pylori*-associated diseases: peptic ulcer and chronic gastritis. Prevalence of interleukins IL1 β , IL1Ra, IL8 and CYP2C19 gene polymorphism was studied by restriction analysis, VacA +– and CagA +– subtypes of *H. pylori* – by polymerase chain reaction.

Results. Peptic ulcer was associated to S1S2 Vac A subtypes at Caucasians, while at Khakases – to Cag A

Агеева Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой фундаментальной медицины и гигиены ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки:

Ageevaeliz@rambler.ru; 665004, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. А.С. Пушкина, 178, ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ректор ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки: olgashtygasheva@rambler.ru; 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 92, ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»

Рязанцева Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины, руководитель лаборатории молекулярной медицины, проректор по стратегическому развитию и инновационной политике ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава». Контактная информация для переписки: nv_gyazan@mail.ru; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»

Цуканов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения пищевой системы взрослого организма ГУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН. Контактная информация для переписки: rsimprn@scn.ru; 634050, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г, ГУ «НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН»

Результаты. У европеоидов с язвенной болезнью связаны S1S2 субтипы Vac A, у хакасов – Cag A-штаммы *H. pylori*. Выявлена взаимосвязь между CagA, AA-251 ИЛ-8 и риском развития язвенной болезни у хакасов (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8). Наиболее распространенные среди хакасов варианты – CC +3953 ИЛ1β (84%) и R4/R4 ИЛ1Ra (76%) не характеризуются высоким уровнем экспрессии. Часто встречающийся генотип wt/wt +681 CYP2C19 (89,3%) ассоциирован с риском развития язвенной болезни (OR=4,17, 95% CI 1,04–19,39).

Выводы. Выявлены популяционно-зависимые генетические детерминанты (CC +3954 ИЛ1β, R4/R4 ИЛ1Ra), определяющие более высокий уровень защиты от *H. pylori*-ассоциированной патологии у хакасов, чем у европеоидов. Факторами повышенного риска развития язвенной болезни у хакасов является носительство CagA-штамма *H. pylori*, AA-251 гена ИЛ8, GG +681 CYP2C19.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хакасы, иммунный ответ, аллельный полиморфизм генов.

strains of *H. pylori*. Interrelation between CagA, AA-251 ILs – 8 and the risk of peptic ulcer development was revealed at Khakases (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8). Most common variants among Khakases were – CC +3953 IL1 β (84%) and R4/R4 IL1Ra (76%), with not high expression level. Frequent genotype wt/wt +681 CYP2C19 (89,3%) was associated to the risk of peptic ulcer development (OR=4,17, 95% CI 1,04–19,39).

Conclusions. Population-based genetic determinants (CC +3954 IL1β, R4/R4 IL1Ra), that establish higher protection level from *H. pylori*-associated diseases at Khakases, than at Caucasians were revealed. Risk factors for peptic ulcer at Khakases include carriage of CagA *H. pylori* strain, AA-251 of IL8 gene, GG +681 of CYP2C19 gene.

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, Khakases, immune response, allelic polymorphism of genes.

При рассмотрении патогенеза язвенной болезни (ЯБ) большое внимание уделяется формированию локальных очагов повышения кислотности в местах скопления возбудителя *Helicobacter pylori* (факторы агрессии) и угнетению защиты (нарушение непрерывности слоя слизи, изолирующего эпителий от прямого контакта с агрессивным содержимым желудка, щелочных компонентов секрета эпителиальных клеток, изменение регенераторной активности последних) [3, 6, 7]. Несмотря на общность патогенетических механизмов, как сама заболеваемость, так и роль конкретных этиопатогенетических факторов имеют выраженные популяционные различия. При этом особое значение придается наследуемым иммунным факторам.

Известно, что VacA+ и CagA+ штаммы *H. pylori* отличаются спектром гисто- и цитотоксических эффектов, что обуславливает их патогенность и способность к длительной персистенции [4]. В литературе описаны феномены специфичности VacA+ и CagA+ изолятов *H. pylori* и их привязанность к разным популяциям человека [5, 10, 13].

Аналогичное явление было обнаружено при проведении эпидемиологического исследования распространенности ЯБ у коренных и пришлых жителей Республики Хакасия. При высокой инфицированности *H. pylori* (95,4% среди европеоидов и 95,2% среди хакасов) были выявлены выраженные различия показателей заболеваемости ЯБ среди двух популяций, проживающих на территории Хакасии (8,1% у европеоидов и 4,5% у хакасов) [2].

В целом установленная закономерность между распространенностью *H. pylori* и ассоциирован-

ностью ее с язвенной болезнью у коренных и пришлых жителей Хакасии свидетельствует о наличии популяционно-наследуемых особенностей, оказывающих влияние на характер взаимодействия между микроорганизмом и организмом хозяина. В связи с этим интересным является исследование молекулярно-генетических механизмов, реализация которых детерминирует исход инфицирования *H. pylori* у хакасов.

Целью работы являлось выявление молекулярно-генетических особенностей патогена и организма человека, детерминирующих исход инфицирования *H. pylori* у хакасов.

Материал и методы исследования

Объект исследования – больные язвенной болезнью. Группу сравнения составили лица, страдающие *хроническим гастритом* (ХГ). Обследованный контингент представлен двумя популяциями: хакасы (монголоиды, коренные жители) и европеоиды (пришлые жители) Республики Хакасия. Средний возраст монголоидов составил 42,9 года, европеоидов – 43,6 года. В исследовании приняло участие сопоставимое количество мужчин и женщин.

H. pylori диагностировали при помощи четырех методов: морфологического, быстрого уреазного, серологического (уровень специфических IgG к *H. pylori* в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа) и *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).

ДНК *H. pylori* выделяли из замороженных биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием протеинкиназы К (Хеликопол «Литех»,

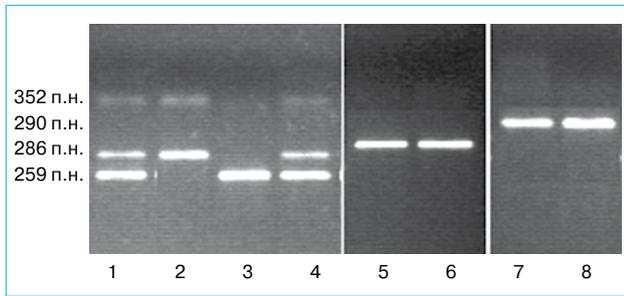


Рис. 1. Примеры идентификации субтипов *H. pylori* по гену *VacA*: 1 – контроль амплификации S1S2 *VacA* (259 и 286 п.н.); 2 – генотип S2 *VacA* (286 п.н.); 3 – генотип S1 *VacA* (259 п.н.); 4 – генотип S1S2 *VacA* (259 и 286 п.н.); 5 – контроль амплификации M1 *VacA* (290 п.н.); 6 – генотип M1 *VacA* (290 п.н.); 7 – контроль амплификации M2 *VacA* (352 п.н.); 8 – генотип M2 *VacA* (352 п.н.)

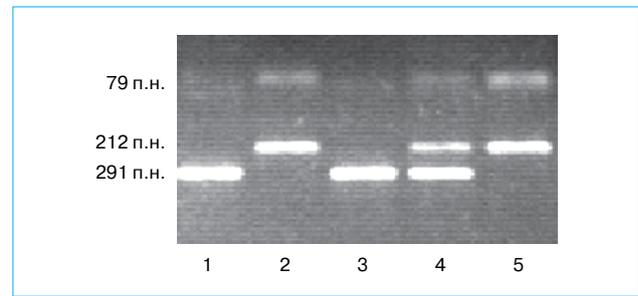


Рис. 2. Примеры идентификации генотипов по гену *IL8* – 251 T > A: 1 – контроль амплификации (291 п.н.); 2, 5 – генотип *IL8* – 251 AA (79 и 212 п.н.); 3 – генотип *IL8* – 251 TT (291 п.н.); 4 – генотип *IL8* – 251 TA (79, 212 и 291 п.н.)

Москва). Исследование выполнено у 51 пациента с ЯБ (30 европеоидов пришлых и 21 коренных). Группу сравнения составили 39 больных ХГ (14 пришлых и 25 коренных). Определение *VacA*, *Cag A*, *IceA*, *BabA* типов и субтипов *H. pylori* осуществляли методом ПЦР (рис. 1).

Для исследования аллельных полиморфизмов генов ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Работы по генотипированию выполнены в ГУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Амплификацию проводили с использованием ряда праймеров («Сибэнзим», г. Новосибирск) – табл. 1.

ПЦР-продукты анализировали с помощью электрофореза в 4% агарозном геле (рис. 2, 3). В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой *MspI* («Сибэнзим», г. Новосибирск).

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki; 1964). Все пациенты были ознакомлены и подписали информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании.

Нормальность распределения результатов исследования оценивали с помощью теста Колмо-

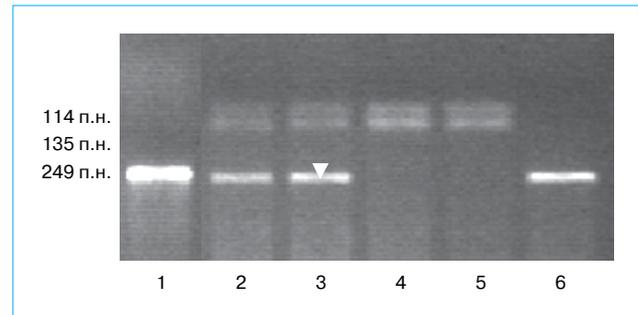


Рис. 3. Примеры идентификации генотипов по гену *IL1β* +3953 C/T: 1 – контроль амплификации (249 п.н.); 2, 3 – генотип *IL1β* +3953 СТ (114, 135 и 249 п.н.); 4, 5 – генотип *IL1β* +3953 СС (114 и 135 п.н.); 6 – генотип *IL1β* +3953 ТТ (249 п.н.)

горова–Смирнова. Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах применялся *t*-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормальности распределения использовались критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты измерений представлены в виде $M \pm m$, где «*M*» – среднее арифметическое, а «*m*» – относительная ошибка, *n* – величина выборки. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$. Сравнение частот аллелей проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, анализ ассоциации полиморфизмов с хроническим гастритом и язвен-

Таблица 1

Праймеры, использованные в ходе исследования

Полиморфизм	Праймеры	Рестриктаза
IL8 –251 T>A	F 5' TGTTCSTAACACCTGCCACTCTAGTA 3' R 5' TTATGCACCSTCATCTTTTCATTAT 3'	Mfe I
C+3953T IL1β	F 5' GTTGTCATCAGACTTTGACC 3' R 5' TTCAGTTCATATGGACCAGA 3'	Taq I
IL1Ra VNTR (86 п.н.)	F 5' CTCAGCAACACTCCTAT 3' R 5' TCCTGGTCTGCAGGTA 3'	–
CYP2C19 681G>A	F 5'-AATTACAACCAGAGCTTGGC 3' R 5'-TATCACTTTCCATAAAAGCAAG 3'	Sma I

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей гена – 251 Т>А ИЛ-8 у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы ТТ	42,8	45,4	44,8
Генотипы ТА	44,4	43,7	24,1 ^{*,**}
Генотипы АА	12,8	10,9	31,0 ^{*,**} , ¹
Аллель Т	65,1	67,2	56,9
Аллель А	34,9	32,8	43,1 ^{*,**}

* p<0,05 – достоверность различий по сравнению с контролем, ** p<0,05 – по сравнению с больными ХГ, ¹ – $\chi^2=4,48$, OR=3,1 (95% CI 1,1–8,8).

ной болезнью – с помощью критерия отношения шансов (OR – odd ratio).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ распределения *H. pylori* в зависимости от их молекулярно-генетических особенностей среди коренных и пришлых показал гетерогенность штаммов в обследованных когортах больных обеих популяций. Vac A-штаммы *H. pylori* наблюдались у всех обследованных пациентов. Вместе с тем субтипы Vac A распределялись среди европеоидов и монголоидов неодинаково. S2-субтипы Vac A отмечались у 14,3% европеоидов и у 39,1% хакасов ($\chi^2=4,1$; p<0,05), S1S2-субтипы – у 70% пришлых жителей и у 42,9% хакасов ($\chi^2=3,8$; p<0,05). M1-субтип Vac A регистрировался у 36,6% европеоидов и у 9,5% монголоидов ($\chi^2=4,8$; p<0,05), M2-субтип – у 33,3% европеоидов и у 61,9% монголоидов ($\chi^2=4,1$; p<0,05). Cag A-штаммы *H. pylori* выявлены у 93,3%, а Ice A – у 73,3% пришлых жителей. У коренного населения эти показатели составляли соответственно 57,1% (p<0,01) и 28,6% (p<0,01). Эти данные были подтверждены при обследовании серологическим методом. Cag A-штаммы *H. pylori* обнаружались у 60% европеоидов и у 36,5% монголоидов ($\chi^2=9,0$; p<0,01). Bab A фиксировался у 17,9% европеоидов и у 21,7% хакасов.

Результаты исследования связи между генетическими маркерами *H. pylori* и язвенной болезнью также имели выраженные различия. При использовании методики ПЦР среди пришлых жителей Cag A отмечался у 80%, Ice A – у 70% лиц с гастритом, а у пациентов с ЯБ эти показатели были равны 100% (p>0,4) и 75% (p>0,8). У хакасов с гастритом Cag A регистрировался в 50%, Ice A – в 27,8% случаев, а у пациентов с ЯБ – соответственно в 100% (p>0,1) и 33,3% (p>0,6). При использовании серологической методики Cag A определялся у 47,5% хакасов с ЯБ и у 25% лиц с ХГ ($\chi^2=4,4$; p<0,05), т. е. сохранялась зависимость, полученная при применении

методики ПЦР. У пришлых жителей с язвенными дефектами и без них Cag A наблюдался с одинаковой частотой.

Также интересные данные были получены и для субтипов Vac A. S1-штаммы *H. pylori* определялись у 20% пришлых лиц с гастритами и у 15% пациентов с ЯБ ($\chi^2=0,1$; p>0,5). S1S2-штаммы выявлены у 85% пришлых лиц с ЯБ и только у 40% пациентов с ХГ ($\chi^2=6,4$; p<0,05). В этой же популяции M1-штаммы *H. pylori* фиксировались у 60% лиц с гастритом и у 25% пациентов с ЯБ ($\chi^2=3,5$; p>0,05), M1M2-штаммы *H. pylori* – соответственно у 10 и 40% ($\chi^2=2,9$; p>0,1). В пределах данного исследования нам не удалось обнаружить зависимости между распределением Ice A и Bab A *H. pylori* и язвенной болезнью.

В популяциях Хакасии зарегистрирована ассоциация инфекции с ЯБ. Установлено, что у европеоидов с ЯБ связаны S1S2-субтипы Vac A-штаммов *H. pylori*, а у хакасов – Cag A-штаммы *H. pylori*.

Известно, что наиболее высокий уровень ИЛ-8 определяется при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori* [8, 11, 12, 14]. Одним из факторов, играющих важную роль в регуляции *H. pylori*-ассоциированного воспаления, является ИЛ-8, необходимый для дифференцировки и рекрутирования клеток-эффекторов в очаг воспаления [1, 15]. Ген, кодирующий ИЛ-8, имеет несколько аллельных вариантов, по-разному влияющих на экспрессию гена. Наиболее часто встречающимся среди коренного населения как в группе больных, так и в группе здоровых является ТТ –251 ИЛ-8. Нами при оценке распределения частот генотипов ТА и АА –251 ИЛ-8 во всех обследованных группах были выявлены различия встречаемости аллелей и генотипов (табл. 2). Так, частота встречаемости высокоэкспрессирующего генотипа АА –251 ИЛ-8 у больных ЯБ – коренных жителей Хакасии была выше по сравнению с таковой в группе ХГ и в контроле (p<0,05). В этой связи интересным, на наш взгляд, является выявленная взаимосвязь между CagA+ генотипом *H. pylori* и ассоциацией генотипа АА и

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей гена *C + 3953 T ИЛ1β* у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы СС	73,2	63,5*	84,0**,**
Генотипы СТ	25,2	36,5*	16,0**,**
Генотипы ТТ	1,6	0	0
Аллель С	85,8	81,7	92,0**,**
Аллель Т	14,2	18,3	8,0**,**

*p<0,05 – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами, **p<0,05 – с больными ХГ.

риском развития ЯБ у хакасов (OR=3,1, 95% CI 1,1–8,8).

Другим фактором, замыкающим на себе ключевые звенья патогенеза *H. pylori*-персистенции в слизистой оболочке желудка (воспаление, апоптоз и гипохлоргидрия), является ИЛ1β. Выраженность эффектов интерлейкина зависит от уровня экспрессии как самого продукта, так и антагониста рецептора интерлейкина, а значит, и от полиморфизма генов.

В результате проведенного исследования выявлено, что у хакасов имеет место увеличение частоты встречаемости аллеля С +3953 гена ИЛ1β. Наиболее распространенным генотипом были гомозиготы СС +3953 ИЛ1β. У больных ЯБ количество гомозигот СС было достоверно выше, чем у пациентов с ХГ и здоровых доноров (84,0, 63,5 и 73,2% соответственно, p<0,05). Гетерозиготы СТ встречались чаще у пациентов с ХГ (36,5%) по сравнению с больными ЯБ (16,0%) и здоровыми донорами (25,2%), p<0,05. Гомозиготы ТТ в нашем исследовании являлись редким генотипом и были выявлены только у здоровых доноров (1,6%) – табл. 3.

При изучении полиморфизма гена ИЛ1Ra обнаружено, что основным генотипом, который доминировал во всех группах обследования у

хакасов, был вариант R4/R4 (75,4% – при ХГ, 76% – при ЯБ и 79,6% – у здоровых доноров). Второй по частоте встречаемости – R3/R4, доля которого у больных ЯБ составила 20,0%, у пациентов с ХГ – 14,0%, в контрольной группе – 10,7%, (p>0,05). Среди коренных жителей редкими генотипами были гомозиготы R3/R3 и R2/R2, а также гетерозиготы R2/R4 ИЛ1Ra. Установлено, что для хакасов характерна низкая частота аллеля R2 (2,6% – при ХГ, 2,9% – в контроле) и, наоборот, высокая доля R4 (83,4% – при ХГ, 86,0% – при ЯБ, 85,0% – в контроле) – табл. 4.

Выявленные нами особенности распределения аллельных вариантов гена ИЛ1β у хакасов показали, что наиболее распространены среди них варианты СС +3953 ИЛ1β (84,0%) и R4/R4 ИЛ1Ra (76%); они не характеризуются высоким уровнем экспрессии. Вероятно, эта особенность обеспечивает мягкий провоспалительный эффект, а следовательно, и низкую по сравнению с европеоидами заболеваемость ЯБ. В то же время ИЛ1β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции, что достигается за счет цитопатического воздействия на клетки желудка, в результате атрофии слизистой оболочки. Наиболее выраженный эффект

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей гена VNTR ИЛ1Ra у хакасов, %

Показатель	Здоровые доноры (n=123)	Больные	
		Хронический гастрит (n=63)	Язвенная болезнь (n=25)
Генотипы 2/2	2,9	1,7	0
Генотипы 2/4	0	1,7	0
Генотипы 3/3	6,8	7,0	4,0
Генотипы 3/4	10,7	14,0	20,0**,**
Генотипы 4/4	79,6	75,4	76,0
Аллель 2	2,9	2,6	0
Аллель 3	12,1	14,0	14,0
Аллель 4	85,0	83,4	86,0

*p<0,05 – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами, **p<0,05 – с больными ХГ.

отмечается при экспрессии цитокина в высоких концентрациях.

Отмечено, что у пациентов – представителей коренного и пришлого населения Республики Хакасия регистрируются различные показатели кислотности в теле желудка. В частности, у монголоидов происходит не только более значительное выделение кислоты, но и эффективное ощелачивание кислого желудочного содержимого [2].

Метаболизм различных субстратов, воздействие конвенционных факторов риска ЯБ (курение, прием лекарственных средств), метаболизм интермедиаторов воспаления, ассоциированных с язверогенезом, сопряжены с определенной активностью ферментов биотрансформации ксенобиотиков (цитохрома P450) [9].

Исследование генетического полиморфизма гена CYP2C19 681G→A (m1 – наиболее встречающейся по частоте мутации) показало, что преобладающим генотипом у хакасов был дикий тип wt/wt (GG 681 гена CYP2C19). У больных ЯБ частота встречаемости wt/wt составила 89,3%, что было достоверно выше по сравнению с контролем (66,7%, $p < 0,05$). Гетерозиготы wt/m1 (GA 681 гена CYP2C19) были выявлены у 10,7% больных ЯБ и у 27,5% обследованных контрольной

группы. Гомозиготный m1/m1 вариант (AA 681 гена CYP2C19) распространен на очень низком уровне. Доля генотипа m1/m1 в группе контроля составила 5,8%, тогда как среди больных ЯБ носителей m1/m1 обнаружено не было. Установлено, что относительный риск развития ЯБ у индивидов с генотипом wt/wt достигал величины OR=4,17, (95% CI 1,04–19,39).

Выводы

У хакасов выявлены популяционно-зависимые генетические детерминанты (CC +3954 ИЛ1β, R4/R4 ИЛ1Ra), которые могут определять более высокий уровень защиты от *H. pylori*-ассоциированной патологии, чем у европеоидов. Факторами повышенного риска развития язвенной болезни у хакасов является носительство CagA-штамма *H. pylori*, AA –251 гена ИЛ8, GG +681 CYP2C19.

Работа выполнена в рамках проекта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» (ГК № 02.740.11.03.11), гранта РФФИ (0№ 9-04-98011 p_сибирь_a).

Список литературы

1. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. – 2006. – Т. 68, вып. 5. – С. 3–10.
2. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация cag A и vac A штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 84–87.
3. Bamford K.B. Gastric T cell and *H. pylori*: regulation of pathogenesis and prevention // The immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. – New York–Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 227–236.
4. Blaser M. Ecology of *Helicobacter pylori* in human stomach // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 759–762.
5. Campbell D.I., Warren B.F., Thomas J.E. The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children // *Helicobacter*. – 2001. – Vol. 6, N 4. – P. 263–267.
6. Everhart J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29, N 23. – P. 559–578.
7. Goodwin C.D. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «leaking roof» concept // *Lancet*. – 1988. – Vol. 2, N 8626/8627. – P. 1467–1469.
8. Keates S., Keates A.C., Warny M. et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by cag+ and cag– *Helicobacter pylori* // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163. – P. 5552–5559.
9. Lanas A., Hirschowitz B.I. Influence of smoking on basal and on vagally and maximally stimulated gastric acid and pepsin secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27, N 3. – P. 208–212.
10. Miwa H.H., Go M.F., Sato N. *Pylori* and gastric cancer: the Asian enigma // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 5. – P. 1106–1112.
11. Moran A.P. The role of lipopolysacchande in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – P. 57–64.
12. Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89, N 12. – P. 863–868.
13. Perez-Perez G.I., Olivares A.Z., Foo F.Y. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia // *J. Urban Health.* – 2005. – Vol. 82. – P. 510–515.
14. Rieder G., Einsiedl W., Hatz R.A. et al. Comparison of CXC chemokines ENA-78 and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 81–88.
15. Sato Y., Sugamura K., Mochizuki T. et al. Regional differences on production of chemokines in gastric mucosa between *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer and gastric ulcer // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 2390–2396.