

УДК 616.32/33+616.342-002-053.2-36 57.086 2/3

Т. В. Сорокман
Н. О. Попелюк
Н. О. Зимагорова*
Н. А. Онофрейчук**

ВПЛИВ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ HELICOBACTER PYLORI НА ХАРАКТЕР ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

*Обласна дитяча клінічна лікарня №2

**Лікарня з поліклінікою СМЗ УМВС
України в Чернівецькій області

Ключові слова: *Helicobacter pylori*,
фактори патогенності, гастроду-
оденальна патологія.

Резюме. У статті наведений огляд літератури щодо ролі
факторів патогенності *Helicobacter pylori* в розвитку та
характеру перебігу гастродуоденальної патології.

Helicobacter pylori (*H.pylori*) є визнаним етіологічним агентом запальних та деструктивних уражень слизової оболонки гастродуоденальної ділянки [1, 2]. Здатність *H.pylori* зумовлювати розвиток цих захворювань залежить від факторів, які відносяться до самого мікроорганізму, організму хазяїна та навколишнього середовища. Бактеріальні фактори, що забезпечують колонізацію слизової оболонки шлунка (СОШ) *H.pylori*, включають уреазу, джгутіки, адгезини, альфа-глутаміл-транспептидазу. Ліпополісахариди, уреазу та вакуолізуювальний цитотоксин є факторами, що забезпечують можливість *H.pylori* персистувати в організмі хазяїна впродовж тривалого часу і викликати інтенсивну запальну відповідь.

Патогенез *H.pylori* - інфекції в людини може бути представлений у вигляді трьох етапів [3]: 1) надходження в просвіт шлунка, приєднання до епітелію, колонізація СОШ; 2) ухилення від імунної відповіді, порушення або використання імунної системи хазяїна; 3) розмноження, пошкодження тканини, передача новому хазяїну або поширення на сусідні органи.

Фактор вірулентності визначається своєю участю в одному або декількох із цих процесів [3, 4]. У даний час ідентифікований цілий ряд факторів вірулентності *H.pylori*, в тому числі бактеріальні гени *cagA*, *vacA*, *iceA*. Однак, з іншого боку, накопичені дані про те, що ні один із цих факторів не має специфічного зв'язку з розвитком конкретної форми хвороби. Загально визнано, що запальна відповідь у СОШ є ключем до розуміння механізмів, що призводять до розвитку тяжких захворювань, асоційованих із *H.pylori*-інфекцією. Будь-який фактор, що призводить до посилення запальної відповіді в СОШ, може посилювати ризик тяжких наслідків інфікування.

Гени *H.pylori* в складі "острівка патогенності" *cag* (*cagA* pathogenicity island, *cag* PAI) приймають

участь у розвитку запальної відповіді шляхом ініціації каскаду сигнальних трансдукцій, що призводить до продукції інтерлейкіну (ІЛ)-8. У відповідь секретія протизапальних цитокінів та клітинна (Th-1 - опосередкована) відповідь спричиняють подальше прогресування запальної реакції. Активність ферментів NO-синтетази (iNOS) і циклооксигенази може порушувати баланс між процесами апоптозу шлункових епітеліоцитів та їх проліферацією, сприяє в першому випадку деструкції СОШ, а в другому – розвитку пухлин, Th-1-відповіді організму хазяїна та секретії анти-*H.pylori* антитіл, не сприяє елімінації збудника, що викликає проблеми при розробці імунологічних методів лікування і профілактики патології, що обговорюється.

Деякими авторами висловлено припущення, що щільність *cagA* (+) штамів *H.pylori* в СОШ значно перевищує щільність *cagA* (-) штамів [5], і різниця в інтенсивності запальної реакції, викликаній цими штамми, в основному зумовлена різним ступенем засіювання СОШ. У цьому дослідженні не проводилося співставлення запальної реакції та клінічних проявів хвороби. Наступне дослідження пацієнтів із *H.pylori*-асоційованим гастритом показало, що не існує різниці в щільності засіювання між *cagA* (+) і *cagA* (-) штамми [6]. Навпаки, щільність засіювання антральної СОШ при *H.pylori*-асоційованій виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХДПК) значно вища, ніж при антральному гастриті. У згаданому дослідженні Atherton та співавт. [6] більшість *cagA* (+) штамів *H.pylori* були ізольовані від пацієнтів із ВХДПК. Це дало підставу передбачити, що висока щільність засіювання *cagA* (+) штамів зумовлена самим захворюванням, а не *cagA* - статусом. Yamaoka Y. et al. [7] встановили, що засіюваність *cagA* (+) *H.pylori* в тілі шлунка була нижчою при ВХДПК, ніж при гастриті, отже,

критичним фактором для колонізації СОШ *H. pylori* можуть бути фактори організму хазяїна, ймовірніше всього, кислотна секреція. Ті ж автори дослідили продукцію ІЛ-8 у пацієнтів із ВХДПК порівняно з пацієнтами, хворими тільки на гастрит. Середня концентрація ІЛ-8 в антральному відділі шлунка виявилася вищою у хворих на ВХДПК. Однак при порівняльній оцінці числа мікроорганізмів продукція ІЛ-8 виявилася однаковою, незалежно від виду патології, як *in vivo*, так і *in vitro*.

У генетичних дослідженнях показана участь генів *cag PAI* в індукції секреції ІЛ-8 клітинами, що колонізовані *H. pylori*. Цей феномен може бути зумовлений прозапальними властивостями штаму, а, значить, його вірулентністю. Штами *H. pylori*, що індують секрецію ІЛ-8, дійсно асоціюються з наявністю гена *cagA* та тяжкою патологією [8].

При вивченні *cag PAI* виявилось, що його неоднорідність стосується не тільки структурної організації, але й функціональної активності. Стосовно пошкодження СОШ це проявляється різною участю компонентів *cag PAI* в індукції утворення ІЛ-8 [9].

Li et al. [10] виявили, що гени лівої половини *PAI* (гомологи генів *virB9*, *virB10*, *virB11*, описані в мікроорганізмів роду *Agrobacterium*) анулюють індукцію ІЛ-8. Індукція ІЛ-8 ліквідується при порушенні структури генів *cag PAI*: *cagE*, *G*, *H*, *I*, *L*, *M*. У той же час *cagA*, *cagF*, *cagN*, за даними авторів, є необхідними для індукції ІЛ-8. Точкові мутації більшості генів даного регіону (за виключенням *cagA* та *cagN*) призводять до зниження або пригнічення здатності штамів індукувати ІЛ-8 [9].

Механізм індукції ІЛ-8 ще не розкритий. Однак встановлено, що *cagPAI* є гомологами генів секреторного механізму IV типу, отже, цей регіон кодує секреторний механізм, що приймає участь у прояві вірулентних детермінант [5].

У низці досліджень показано, що *cagPAI* може виявлятися як у вигляді одного безперервного фрагменту, так і двох, *cagI* і *cagII*, розділених додатковою послідовністю IS605 або великою ділянкою хромосомної ДНК, а також знаходиться в стані часткової делеції [11,12].

Додаткова послідовність IS605 може мати місце в будь-якому локусі хромосоми *H. pylori* і рахується дотичною до процесів реоранжування генів *H. pylori* [13, 14]. Існує думка, що IS605 була надбана *H. pylori* еволюційно пізніше *cagPAI* і наявність цієї послідовності є необхідною передумовою для делеції *cagPAI* [5], що, однак, не підтверджується іншими дослідженнями [9, 10, 12]. Спірними є також дослідження щодо потенційних маркерів *cagPAI*: якщо раніше такими раху-

валися *cagA*, то натепер в якості маркерів *cagPAI* виступають гени *ricB*, *virD4* [11, 12], хоча ні один із цих маркерів не забезпечує ймовірності наявності *cagPAI* в 100% випадків [14]. Оскільки *cagPAI* може піддаватися частковій делеції знаходитися в різних формах організації, то виявлення одного або навіть декількох генів недостатньо для доказів наявності даного регіону. Звідси стають зрозумілими результати досліджень, отриманих різними авторами, невідповідність структури *cagPAI* та клінічних проявів патології, асоційованих із *H. pylori*-інфекцією [8, 11, 12].

Результати останніх досліджень [14] показують, що здатність *H. pylori* індукувати секрецію ІЛ-8 клітинами лінії HEp-2 залежить від наявності цілого *cagPAI*, як безперервного, так і у вигляді двох регіонів. Не дивлячись на те, що наявність функціонуючого *cagPAI* посилює прозапальні властивості штаму *H. pylori*, прогностична цінність цього феномену щодо розвитку тяжкої асоційованої патології може бути невеликою, оскільки на розвиток захворювань впливають інші фактори [6]. Audibert C. et al. [12] повідомляють про можливість індукції секреції ІЛ-8 *cagPAI*-негативними штамми *H. pylori*, а також існування *cagPAI*-позитивних штамів, нездатних індукувати секрецію ІЛ-8.

Отже, *cagPAI* або його окремі компоненти не є єдині елементи, що необхідні для індукції ІЛ-8. Встановлено, що *cagPAI*-негативні штамми *H. pylori*, які вміщують ген HP0638, кодує який один із 32 білків зовнішньої мембрани, володіли більш ніж трикратною продукцією ІЛ-8 в порівнянні з *cagPAI*-негативними штамми *H. pylori*, які містять не функціонуючий ген HP0638 [11].

Таким чином, характеристика структури *cagPAI* може бути корисною у визначенні вірулентності даного штаму *H. pylori*, але недостатньою для визначення характеру клінічного перебігу захворювання. Функціонування *cag PAI* призводить до збільшення інтенсивності запалення в СОШ, залежного від щільності засіювання *cagA*(+) штамів *H. pylori*. При цьому щільність засіювання може визначатися не вірулентними факторами мікроорганізму, а факторами організму хазяїна.

Популяційно-генетичні дослідження продемонстрували важливу роль рекомбінації в розвитку генетичної різноманітності та еволюції *H. pylori*. Стосовно *cagPAI* подібна гетерогенність показана в дослідженнях Акоруантс et al. [9], які описали організацію *cag PAI* у штаму *H. pylori* NCTC 11638. Автори навели докази існування хромосомних реоранжировок із кінцевими крапками *cagPAI*. Генетичні рекомбінації в *H. pylori* відбуваються настільки часто, що призводять до переми-

шування послідовностей ДНК та встановлення зв'язаної рівноваги в популяції (так названа панміктична популяційна структура), але клональні відмінності ("слабкі клональні групування") все ж таки визначаються.

Існують прямі докази розвитку рекомбінації в штамів *H. pylori*, що колонізують людину, між двома і більше ізолятами [8]. Таким чином, горизонтальна передача генів між різними штамми *H. pylori*, що супроводжується частими рекомбінаціями ДНК, вносить суттєвий вклад у підвищення поліморфізму серед популяції *H. pylori*.

Мікроорганізми можуть протистояти впливу навколишнього середовища зміною свого генетичного матеріалу (шляхом мутацій або горизонтального переносу генів). На відміну, наприклад, від *E. coli*, регуляція експресії генів на рівні транскрипції в *H. pylori* спостерігається рідше. Мабуть, *H. pylori* вибирають шлях мутацій ДНК в якості стратегії адаптації до зміни зовнішнього середовища. Важливим прикладом цієї стратегії служить розвиток антибіотикорезистентності. Не дивлячись на можливість ефективної трансформації *H. pylori* за допомогою генів резистентності, які наявні в споріднених видів *in vitro*, всі клінічні спостереження резистентності скоріш за все є результатом мутацій хромосомних генів, ніж приєднанням генів резистентності, що є на плазмідах або транспозонах. 27 генів у геномі *H. pylori* містять прості нуклеотидні повтори, в їх числі - гени, що кодують зовнішні мембранні білки, компоненти для синтезу ліпополісахаридів та системи рестрикції/модифікації ДНК. Ці прості повтори послідовності є критичними крапками розвитку мутацій, оскільки мутації типу «зсуву рамок зчитування» легко виникають за цих умов шляхом феномену "проковзування" [7]. Це забезпечує *H. pylori* механізм регуляції генної експресії за допомогою частого включення/виключення визначених генів та дає мікроорганізму вибірково перевагу при взаємодії з організмом хазяїна за рахунок простих фенотипових варіацій (фазові варіації).

Гіпотеза, згідно якої другий бактеріальний фактор - ген *iceA* - володіє нозологічною специфічністю, не підтверджена, а натепер не має біологічних або епідеміологічних доказів ролі *iceA* як вірулентного фактору при *H. pylori*-асоційованій патології.

Література. 1. Сорокман Т. В. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей /Т. В. Сорокман, Д. Р. Андрійчук, С. В. Сокольник, Н. Є. Куцобіна, О. В. Макарова //Здоровье ребенка.-2009.-№2.-С. 85-88. 2. Сорокман Т. В. Сучасні аспекти діагностики та прогнозування гелікобактерної інфекції в дітей /Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, Н. Є. Куцобіна, Л. В. Швиґар //КЕП. - 2008. - Т.7, №1.

- С.128-131. 3. McGee D. J. Mechanisms of Helicobacter pylori infection: bacterial factors. - In: Gastrointestinal Disease and Helicobacter Pylori. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment //D. J. McGee. - Berlin: Springer-Verlag. -2009. - P.155-180. 4. Suerbaum S. Pathogenesis and virulence factors of Helicobacter pylori /S. Suerbaum, C. Hur, C. Josenhans, P. Michetti // Curr. Opin. Gastroenterol. -2009. - Vol.15 (suppl. 1). - P. S11-S18. 5. Covacci A. Helicobacter pylori virulence and genetic geography /A. Covacci, J. Telford, G. Del Giudice [et al.] //Science. - 2008. -Vol.284. 6. Atherton J. C. Density of Helicobacter pylori infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology /J. C. Atherton, K. T. Tham, R. M. Peek [et al.] //J. Infect. Dis. - 2006. - Vol.174. - P.552-556. 7. Yamaoka Y. Relation between clinical presentation, Helicobacter pylori density, interleukin 1b and -8 production and cagA status /Y. Yamaoka, T. Kodama, M. Kita [et al.] // Gut. -2007. - Vol.45. - P.804-11. 8. Graham Y. Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise /Y. Graham, Y. Yamaoka //Helicobacter. - 2000. -Vol.5 (suppl.1). - P.S3-S9. 9. Akopyants N.S. Analyses of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori /N. S. Akopyants, S. W. Clifton, D. Kersulyte, J. E. Crabtree [et al.] //Mol Microbiol. 2008. - Vol. 28. - P.37-53. 10. Li S. D. Multiple genes in the left half of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori are required for tyrosine kinase-dependent transcription of interleukin-8 ingastric epithelial cells /S. D. Li, D. Kersulyte, I. J. D Lindley [et al.] //Infect Immun. -2006. - Vol.67. - P.3893-3899. 11. Maeda S. Structure of the cag pathogenicity island in Japanese Helicobacter pylori isolates /S. Maeda, H. Yoshida, T. Ikenoue [at al.] //Gut. - 2008. - Vol.44. - P.336-341. 12. Jenks P.J. Clinical outcome after infection with Helicobacter pylori does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island /P.J. Jenks, F. Megraud, A. Labigne // Gut.-2008. - Vol.43. - P.752-758. 13. Yamaoka Y. Variants of the 3 region of the cagA gene in Helicobacter pylori isolates from patients with different H. pylori - associated diseases /Y. Yamaoka, T. Kodama, K. Kashima //J. Clin Microbiol. -2008. - Vol.36. - P.2258. 14. Audibert C. Implication of the structure of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion /C. Audibert, C. Burucoa, B. Janvier, J. L. Fauchere //Infect Immun. - 2006 -Vol.69, No.3. - P. 1625-1629.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI НА ХАРАКТЕР ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Т. В. Сорокман, Н. О. Попелиук,
Н. О. Зимагорова, Н. А. Онофрейчук

Резюме. В статье приведен обзор литературы о роли факторов патогенности *Helicobacter pylori* в развитии и характере течения гастродуоденальной патологии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, факторы патогенности, гастродуоденальная патология.

INFLUENCE OF PATHOGENECITY FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF GASTRODUDENAL PATHOLOGIES

T. V. Sorokman, N. O. Popeliuk,
N. O. Zimagorova, N. A. Onofreichuk

Abstract. A bibliographic review pertaining to *Helicobacter pylori* pathogenicity in the development and character of gastroduodenal pathologies course is adduced in the article.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenecity factors, gastroduodenal a pathology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №1 (31).-P.104-106.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. Н. В. Черновська

© Т. В. Сорокман, Н. О. Попелиук, Н. О. Зимагорова,
Н. А. Онофрейчук, 2010