

При работе со взвесью живой культуры слабовирулентного штамма *B. pseudomallei* 107 чувствительность экспериментальной тест-системы составляла  $5 \cdot 10^6$  м.к./мл. При постановке реакции со взвесью близкородственных буркхольдерий *B. thailandensis* 264 был получен отрицательный результат.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана технология изготовления экспериментальной тест-системы, пригодной для обнаружения гликопротеина капсулы с м.м. 200 kDa в водорастворимых антигенных смесях и взвешях живых культур патогенных буркхольдерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Т. В. Применение моноклональных антител к гликопротеину 200 kDa возбудителя мелиоидоза для конструирования экспериментальной тест-системы иммуноферментной моноклональной / Т. В. Булатова // Применение моноклональных антител к гликопротеину 200 kDa возбудителя мелиоидоза для конструирования экспериментальной тест-системы иммуноферментной моноклональной: Матер. науч.-практ. конф., 26—28 сент. 2013 г. — Новосибирск, 2013. — С. 120—123.
2. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней: Практическое руководство / Под редакцией акад. РАМН Г. Г. Онищенко, акад. РАМН В. В. Кутырева. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. — М.: ЗАО «Шико», 2013. — 560 с.
3. Пивень Н. Н. Выделение, очистка и химический состав поверхностного полисахаридного антигенного комплекса возбудителя мелиоидоза / Н. Н. Пивень, В. И. Смирнова // Особо опасные инфекционные заболевания: диагностика, профилактика и биологические свойства возбудителей. Вып. 4 / Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, 1990. — С. 111—117.
4. Храпова Н. П., Алексеев В. В., Корсакова И. И. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2011. — В. 107. — С. 66—69.
5. Anuntagool N., Panichakul T., Aramsri P., et al. // Acta Tropica. — 2000. — Vol. 74. — P. 221—228.
6. Beatty J. D., Beatty B. G., Vlahos W. G. // J Immunol Methods. — 1987. — Vol. 100. — P. 173—179.
7. Friguet B., Djavadi-Ohanian L., Pages J., et al. // J. Immunol. Methods 60: 351—358.
8. Nakane P. K., Kawaoi A. // J. Histochem. Cytochem. — 1974. — Vol. 22, № 12. — P. 1084—1091.
9. Thepthai C., Smithtikarn S., Sukswan M., et al. // Asian Pac J Allergy Immunol. — 2005. — Vol. 23 (2—3). — P. 127—132.
10. Wiersinga W. J., Van der Poll T., White N. J., et al. (2006) // Nat Rev Microbiol. — 2006. — P. 272—282.

## Контактная информация

**Замарина Татьяна Валерьевна** — научный сотрудник ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

УДК 616.33-002.153-097-053.2

## ГЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФАКТОРА ТОРМОЖЕНИЯ МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ И *HELICOBACTER PYLORI*

**Э. В. Дудникова, М. С. Чернова, А. С. Бадьян, А. С. Водопьянов, Р. В. Писанов, С. А. Заруцкий, Э. В. Зазьян, Н. У. Азиева**

*Противочумный институт, Ростов-на-Дону,  
Ростовский государственный медицинский университет*

В статье представлены данные о роли фактора торможения миграции макрофагов в прогнозировании течения и исхода заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей.

**Ключевые слова:** фактор торможения миграции макрофагов, прогнозирование, характер течения, исход, заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

## GENE POLYMORPHISM MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR AND *HELICOBACTER PYLORI*

**E. V. Dudnikova, M. S. Chernova, A. S. Badyan, A. S. Vodopynov, R. V. Pisanov, S. A. Zarutskiy, E. V. Zazyan, N. U. Azieva**

The article presents the findings of agent's role macrophage migration inhibitory factor in prediction of the course and outcome alimentary tract upper part diseases in children.

**Key words:** macrophage migration inhibitory factor, prediction, the course character, outcome, alimentary tract upper part diseases.

В настоящее время инфекция *Helicobacter Pylori* (HP) приобретает черты «пандемии» и выявляется более чем у 50 % населения планеты, в связи с чем представляется крайне важным изучение ее эпидемиологических аспектов. В развивающихся странах большинство пациентов заражается уже в детском возрасте, и к 20 го-

дам *HP* определяется у большей части популяции [2]. По данным Сапожникова В. Г. и Сапожникова С. В., 2013 г., *HP* заражены 68,5 % детей различного возраста с хроническими гастродуоденитами, в 100 % случаев — при язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки и желудка [5].

Доказано, что *HP* может персистировать в гастродуоденальной слизистой оболочке многие годы (иногда всю жизнь) и вызывать специфический воспалительный процесс, на фоне которого снижается резистентность слизистой оболочки желудка к агрессивным факторам. У большинства больных с течением времени инфекция из антрального отдела распространяется на тело желудка, обуславливая развитие хронического активного пангастрита, который по мере прогрессирования заболевания приводит к атрофии и кишечной метаплазии. Была доказана ведущая роль *HP* в развитии большинства форм хронических гастродуоденитов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка у взрослых и детей [4], MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [9, 10].

Для *HP*-инфицированных больных риск развития язвенной болезни и рака желудка составляет соответственно 10—20 и 1—2 % [8]. При этом считается, что вероятность возникновения этих заболеваний зависит от вирулентных и патогенных свойств самого бактериального штамма, генетических особенностей организма хозяина и факторов окружающей среды, которые, в свою очередь, и определяют топографию и прогноз хронического гастрита [1].

В настоящее время изучение генного полиморфизма миграции ингибирующего фактора макрофагов (МИФ) представляется крайне интересным. На самых ранних этапах развития физиологического стресса или инфекции (уже с первых минут), преформированный МИФ выделяется системно и циркулирует уже в повышенных количествах (у человека — до 50 нг/мл и выше), обеспечивая мобилизующее действие как провоспалительный цитокин, но в то же время становясь потенциально опасным для организма фактором.

Показано, что МИФ — один из инициирующих факторов, «переключающих» хроническое воспаление на канцерогенез вследствие нарушения баланса между клеточной пролиферацией и апоптозом.

В нуклеотидной последовательности гена МИФ был обнаружен тетра-нуклеотидный повтор (САТТ), который оказывает значительное влияние на уровень и функциональную активность МИФ [3]. Наиболее показательные данные приводят Arisawa T., Tahara T. и соавт. (2007) [6], что при наличии 7/7 аллеля САТТ повышается риск возникновения атрофии слизистой оболочки желудка (отношение шансов 9,69 при 95 % уровне значимости). Кроме того, существует взаимосвязь указанного полиморфизма МИФ с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: при наличии аллеля 7/7 язвенная болезнь развивается в 6 раз чаще [9].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и *HP*-инфицированности в зависимости от числа повторений САТТ-полиморфизма МИФ у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 53 ребенка (9—13 лет) с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта [гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)]. Всем детям проведена эзофагогастродуоденоскопия аппаратом Olympus с прицельной биопсией антрального отдела СОЖ.

Критерии включения: наличие у ребенка, находящегося в I—III стадии полового развития, хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ в стадии клинико-эндоскопического обострения. Критерий исключения: наличие выраженной сопутствующей патологии.

В зависимости от наличия *HP* были сформированы 2 клинические группы: I — *HP*-позитивная (25 человек); II — *HP*-негативная (27 детей). Верификация *HP* проводилась с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), уреазного теста и бактериоскопического метода в биоптатах СОЖ, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови.

Группы сопоставимы по возрасту, полу и стадиям полового развития. Родители пациентов были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие их детей в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Кратность повторов в факторе ингибции миграции нейтрофилов определяли на базе ФКУЗ Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора при помощи ПЦР с разработанными праймерами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного теста Фишера для таблиц сопряженности (ТТФ) и расчетом коэффициентов ранговой корреляции (Tau Кендалла —  $\tau$ ). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез  $p = 0,01$ . Для проверки статистической значимости различий числа повторений МИФ между *HP*-позитивной и *HP*-негативной группами использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования для пациентов I и II клинических групп было характерным наличие ГЭРБ (96 и 93 % соответственно). Установлено, что эрозивные поражения слизистой пищевода отмечались в I группе у 20 % пациентов, а во II — у 7 %. Хронический поверхностный гастрит был диагностирован у 88 % детей I группы и 97 % II группы, эрозии

слизистой оболочки желудка преобладали у *HP*-позитивных пациентов (I — 12 %, II — 3 %), однако достоверной связи между наличием *HP* и эндоскопической картиной заболевания не обнаружено.

Наиболее частые жалобы: наличие болей в животе (100 %), с преимущественной локализацией в эпигастриальной области (96 %), диспепсический синдром (96 %). У 80 % обследованных была выявлена наследственная отягощенность по заболеванию органов ЖКТ, при этом по материнской линии у 62 %.

Для большинства пациентов I группы при изучении морфологической картины СОЖ была характерна низкая степень активности хронического поверхностного гастрита (92 %), а умеренная наблюдалась в 8 % случаев. В то время как у детей из II группы данные показатели распределились следующим образом: 28 и 72 % случаев соответственно. При корреляционном анализе данных морфологии была выявлена значительная связь между степенью активности гастрита и наличия *HP* ( $\tau = 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ). При гистологическом исследовании биоптатов СОЖ дистрофические изменения чаще наблюдались у детей I группы (72 %), по сравнению с пациентами II группы (11 %) (ТТФ:  $p < 0,0001$ ). Специфическим проявлением хеликобактерного гастрита является гиперплазия лимфоидной ткани в виде лимфоидных фолликулов. В нашем исследовании только для пациентов I группы было характерно выявление лимфоидных фолликулов при гистологическом исследовании биоптатов СОЖ (36 %).

Выявлена умеренная, но высоко значимая прямая связь числа повторений МИФ с выраженностью морфологических изменений ( $\tau = 0,39$ ,  $p = 0,005$ ), а также статистически значимая прямая зависимость между значением МИФ и наличием *HP* ( $\tau = 0,27$ ,  $p < 0,0001$ ). В *HP*-позитивной группе число повторений МИФ было достоверно выше, чем в *HP*-негативной (ВМУ:  $p = 0,01$ ). При числе повторений 7/7 и 7/6 чаще отмечалась обсемененность *HP* ++, а также умеренная степень активности гастрита, и, напротив, при 5/5 генном полиморфизме — отсутствие *HP* и низкая степень активности воспалительного процесса. При частом повторе указанной нуклеотидной последовательности степень активности гастрита и обсемененность *HP* были выше. Данную закономерность можно объяснить экспрессией уровня МИФ при 7/7 и 7/6 САТТ с последующим накоплением макрофагов в очаге и усилением воспалительной реакции в СОЖ. Полученные нами результаты не противоречат данным He X. X., Yang J., Ding Y. W., et al., 2006 [7] и подтверждают, что генный полиморфизм

МИФ играет важную роль в прогнозировании течения заболеваний ЖКТ, способствует различным вариантам течения *HP*-инфекции и может стать биомаркером исхода *HP*-ассоциированного гастрита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные закономерности свидетельствуют о значимости генного полиморфизма миграции ингибирующего фактора макрофагов в генезе заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. Установлено, что более частое число повторений САТТ сопряжено с развитием более тяжелых изменений слизистой оболочки желудка, а также способствует повышению риска инфицирования *Helicobacter pylori*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 5 (репринт). — С. 1—5.
2. Васютин А. В., Амельчугова О. С. Распространенность и факторы риска *helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — Челябинск. — Т. 12, №. 76. — С. 74.
3. Водопьянов А. С., Дудникова Э. В., Дергоусова М. С., Бадьян, А. С. (2010) // Медицинский вестник Юга России, 2013. — № 3.
4. Маев И. В., Голубев Н. Н. // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. — 2008. — № 28. — С. 1702—1706.
5. Сапожников В. Г., Сапожников С. В. // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — № 1.
6. Arisawa T., Tahara T., Shibata T., Nagasaka M., et al. // Int J Mol Med. 2007.
7. He X. X., Yang J., Ding Y. W., et al. Increased epithelial and serum expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis. — Gut, 2006.
8. Kusters J. G., van Vliet A. H. M., Kuipers E. J. // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19. — P. 449—490.
9. Shiroeda H., Tahara T., Shibata T., Nakamura M., et al. // Int J MolMed. — 2010.
10. Yamaoka Y. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. — 2010. — № 7 (11). — С. 629—641.

## Контактная информация

**Чернова Мария Сергеевна** — ассистент кафедры детских болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, e-mail: marysia2005.87.11@mail.ru.