

# Избранные главы медицинской биохимии

Лекция 1. Классификация болезней. Синдромы.  
Болезни, вызванные единичными мутациями.  
Изменения в классификации болезней  
(кислото-зависимые заболевания).

# Определение заболевания. Международная классификация заболеваний

**Определение ВОЗ:** Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity (WHO, 1946). Таким образом, заболевание представляет собой любое нарушение или повреждение, которое мешает осуществлению функций организма.

Выделяют, по меньшей мере, **четыре основных типа заболеваний:**

1. **Инфекционные,**
2. **Дефицитные,**
3. **Наследственные,**
4. **Физиологические заболевания**

ВОЗ классифицирует заболевания более подробно. Эта классификация включает: **инфекционные, дефицитные, генетические (наследственные), психиатрические дегенеративные, врожденные, неврологические, сердечно-сосудистые, метаболические, химические и профессиональные.**

Есть другие определения, например: Заболевание – это физиологическое состояние, в котором нормальное функционирование организма нарушено, в результате чего возникает **боль, дисфункция, угнетенное состояние или смерть**. Все эти проблемы возникают в результате воздействия внешних и внутренних факторов и сопряжены со сниженной способностью адаптации организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Другими словами: **болезнь – это нарушение способности организма к адаптации.**

В список всех известных болезней в соответствии с Международной классификацией заболеваний включены все известные, зарегистрированные и поименованные болезни (всего около **20 000**). В соответствии с этой классификацией каждое заболевание имеет свой собственный цифровой код.

# Классификация заболеваний

**Болезни, вызванные  
возбудителями**

(бактерии, вирусы,  
простейшие, грибы,  
черви)

**Болезни, вызванные мутациями**  
(единичные мутации)

**Болезни, вызванные  
дефицитом  
незаменимых  
соединений**

(витамины, минералы)

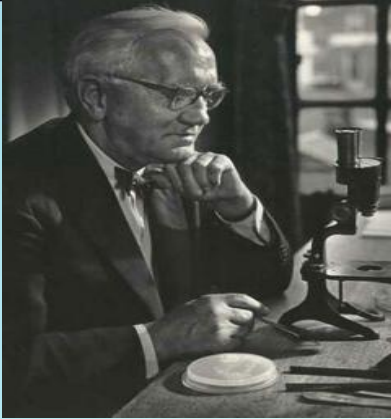
**Болезни с нарушением обмена  
веществ,  
вызванные мутациями и  
воздействием  
окружающей среды**

(множественные мутации +  
факторы окружающей  
среды)

**Онкологические  
заболевания**

(мутации +  
воздействие  
окружающей среды)

# Александр Флеминг



**Александр Флеминг** ( *Sir Alexander Fleming* ) –английский бактериолог, открывший лизоцим (антибактериальный фермент, вырабатываемый у человека ) и впервые выделивший антибиотик пенициллин из плесневых грибов *Penicillium notatum* .

В 1928 году он обнаружил, что на агаре в одной из чашек Петри с бактериями *Staphylococcus aureus* выросла колония плесневых грибов. Колонии бактерий вокруг грибов стали прозрачными, поскольку клетки бактерий погибали. Флемингу удалось выделить активное вещество, действующее на бактериальные клетки, это был пенициллин.

# Нобелевская премия по физиологии и медицине 1945 года

Работу Флеминга продолжили Говард Флори и Эрнст Борис Чейн, разработавшие методы очистки пенициллина. Массовое производство пенициллина было налажено во время Второй мировой войны.

В 1945 Флеминг, Флори и Чейн были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Пенициллины обладают бактерицидным эффектом, поскольку препятствуют синтезу пептидогликана, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Подавление синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии

В первую очередь благодаря открытию антибиотиков **продолжительность жизни в промышленно развитых странах увеличилась** почти в 2 раза с 40-44 лет (1940 г.) до 70-72 (1975 г.).

В настоящее время в промышленно-развитых странах на первое место вышли сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

# Анемия как синдром

Один и тот же **симптом** (признак) может возникнуть при многих заболеваниях. Группу родственных **симптомов**, которые обычно появляются одновременно, называют **синдромом**. Один и тот же синдром может быть проявлением различных заболеваний, которые возникают вследствие различных причин.

**Анемия** (малокровие) - группа синдромов, общим для которых является снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объёма эритроцитов). Без детализации этот термин не определяет конкретного заболевания, то есть, анемию следует **считать одним из симптомов различных патологических состояний**, и соответственно, лечить по-разному.

Классификация основана на механизмах развития анемий как патологического процесса

**Железодефицитные анемии** — связаны с дефицитом железа.

**Дисгемопоэтические анемии** — анемии, связанные с нарушением кроветворения в красном костном мозге.

**Постгеморрагические анемии** — связанные с кровопотерей.

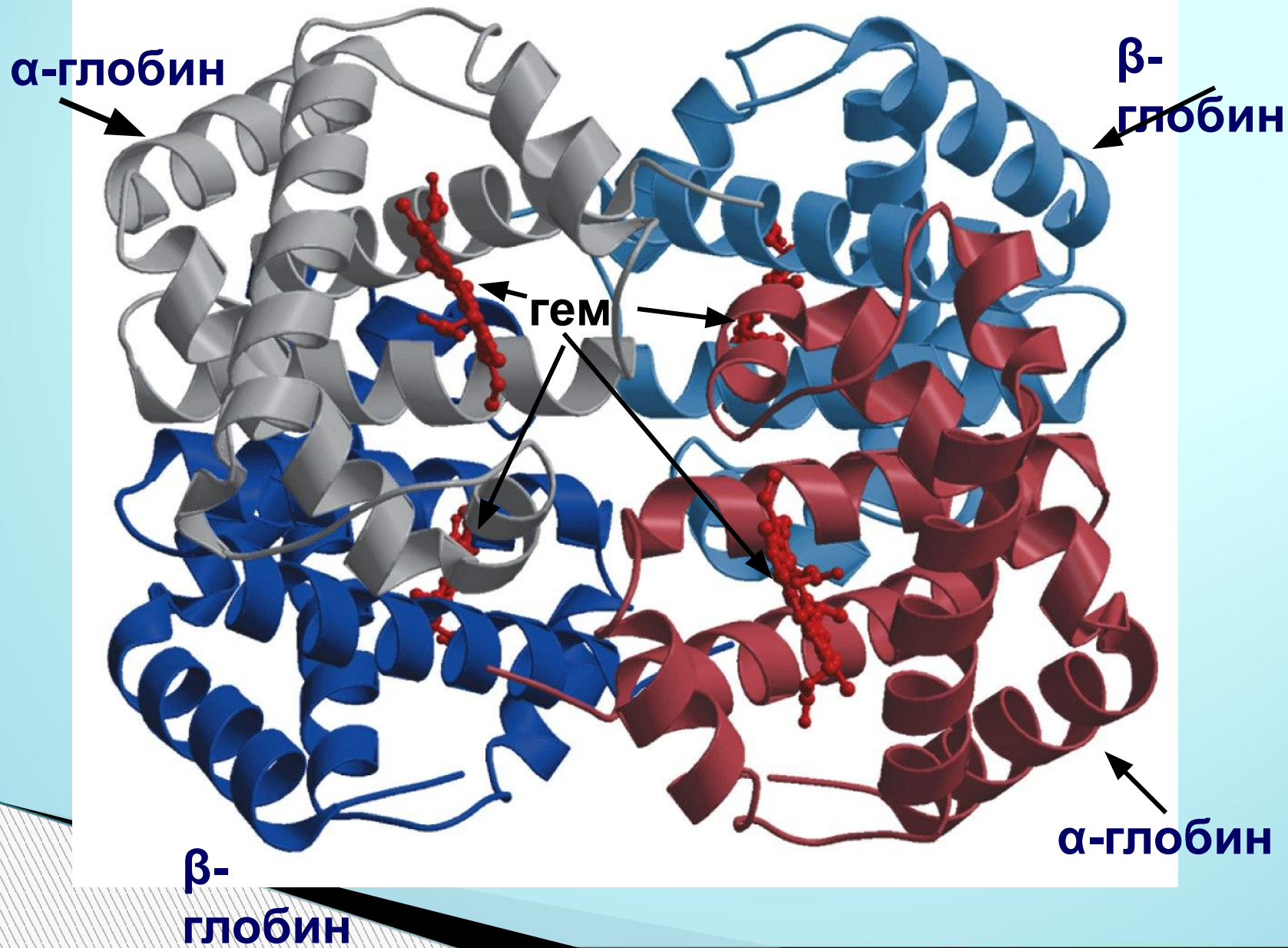
**Гемолитические анемии** — связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

**В12 и фолиевые дефицитные анемии** — связанные с дефицитом фолиевой кислоты и цианкобаламина, которые являются коферментами, необходимыми для синтеза гема

**Анемии, связанные с мутациями белков, вовлеченных в транспорт железа, кислорода и поддержания формы эритроцитов**

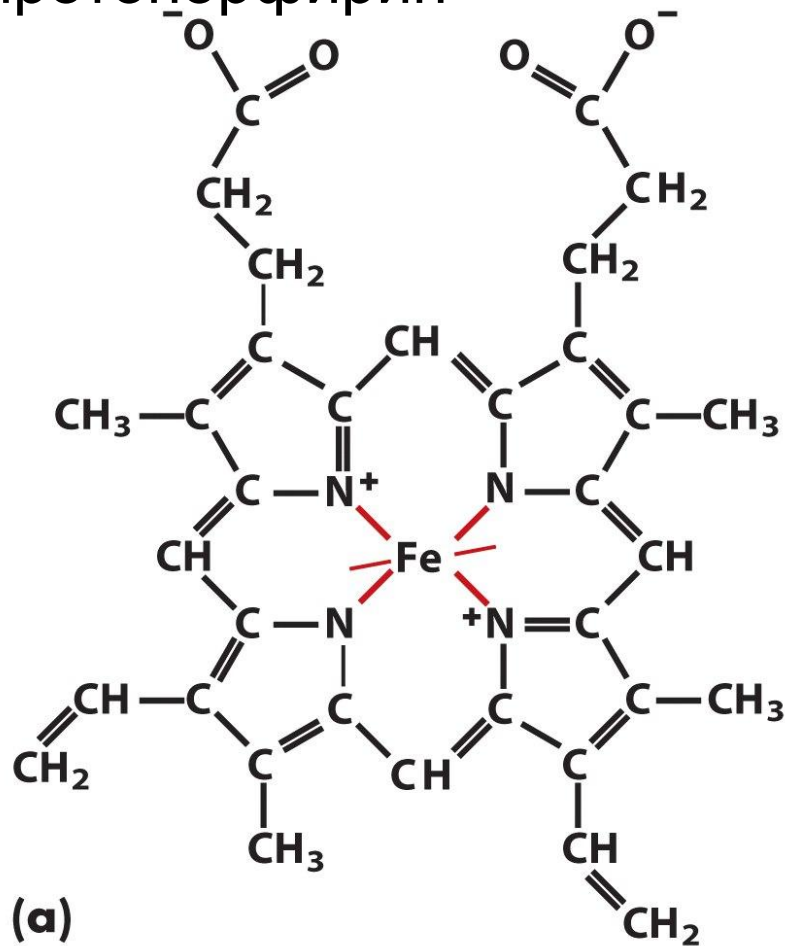


# Молекула гемоглобина (4 $\alpha$ -спирали)



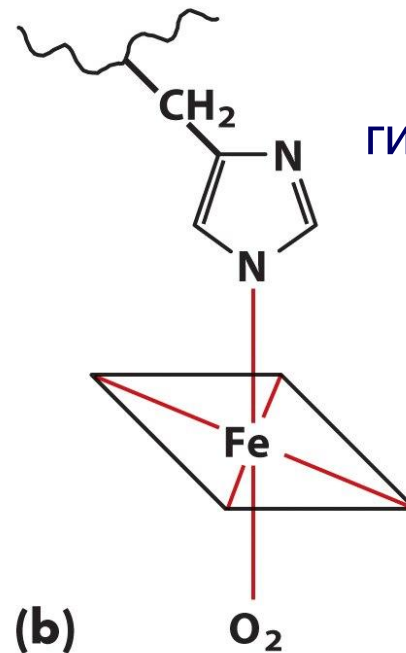
# Молекула гема

В основе молекулы гема протопорфирин



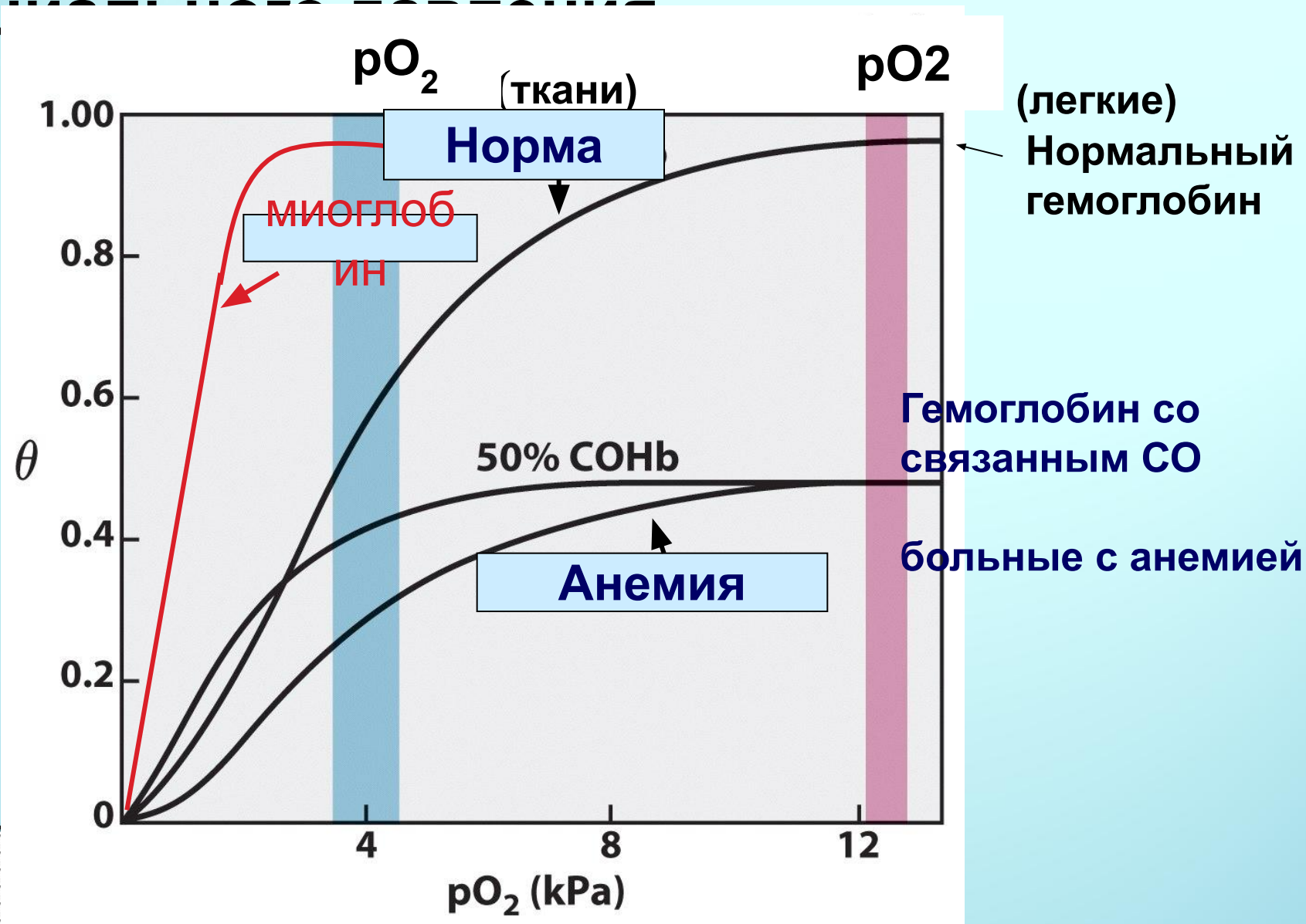
Атомы азота, связанные с Fe<sup>2+</sup> координационными связями, предотвращают переход Fe<sup>2+</sup> → Fe<sup>3+</sup>

O<sub>2</sub> связывается с гемом обратимо

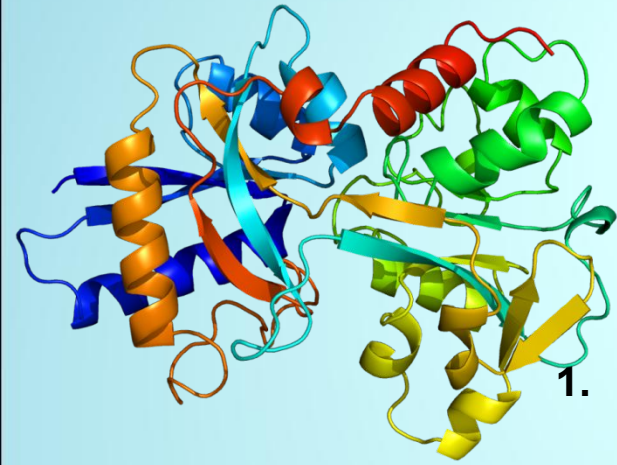




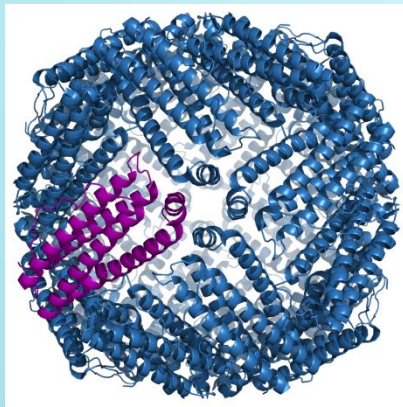
# Кривая, описывающая связывание кислорода в зависимости от его парциального давления



# Анемия и транспорт железа



Структуры молекул трансферрина и ферритина

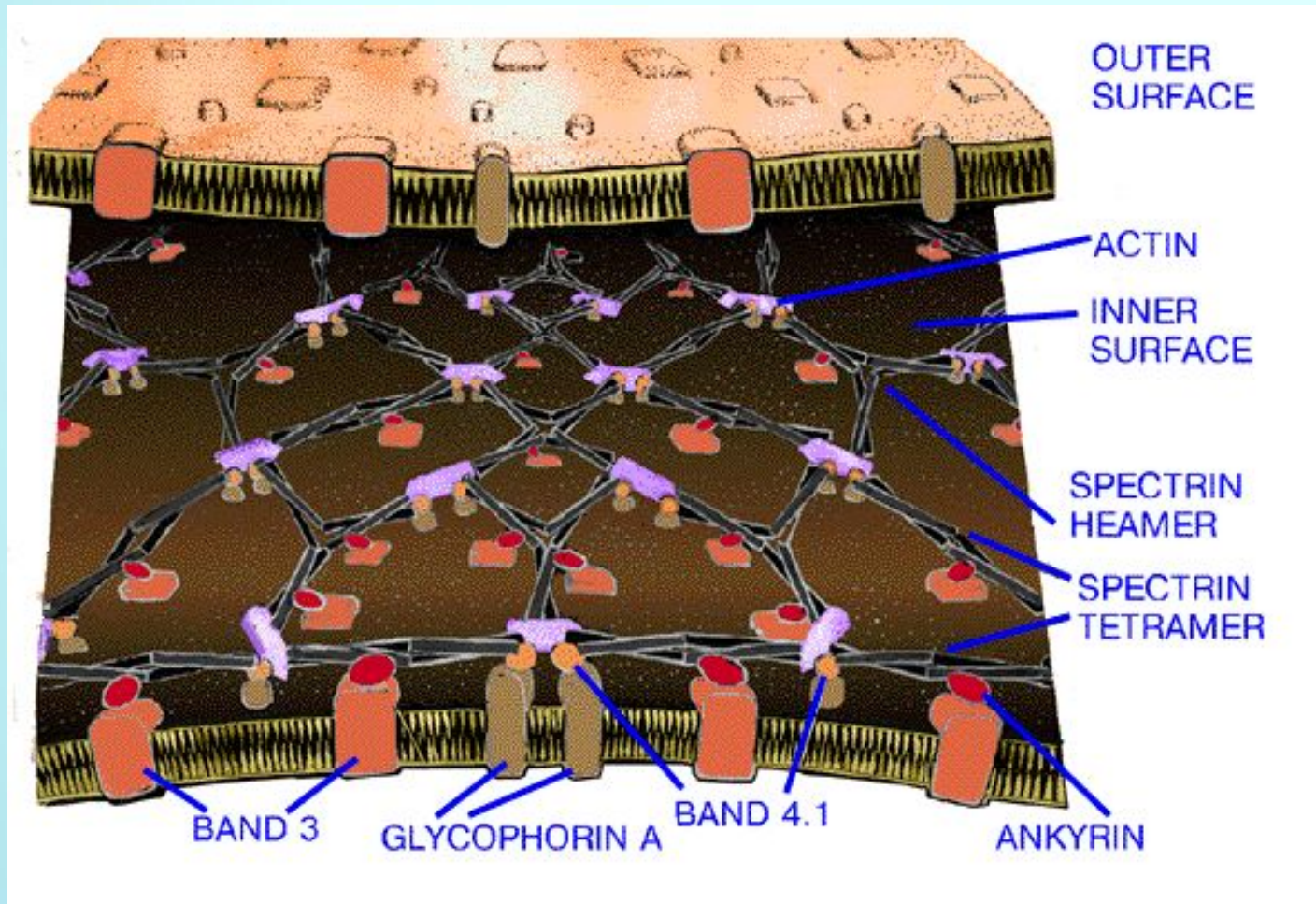


Ионы железа вовлечены в различные метаболические процессы: связывание и перенос кислорода, транспорт электронов, окислительно-восстановительные реакции, синтез ДНК. В **свободной форме ионы железа токсичны**, так как катализируют реакции, приводящие к образованию свободных радикалов. Поэтому в организме есть специфические белки, связывающие эти ионы:

1. **трансферрин** плазмы крови, осуществляющий доставку ионов железа клеткам;
2. **рецептор трансферрина** - интегральный мембранный белок, обеспечивающий поглощение комплекса трансферрин-железо,
3. **ферритин** - внутриклеточный железодепонирующий белок, комплекс из 24 белков содержит до 4000 атомов железа. Трансферрин – это гликозилированный белок (80 кДа), переносящий железо в крови, который обратимо, но с высоким сродством связывает ионы железа.

Отсутствие трансферрина (**атрансферринемия**), вызванное мутацией его гена, проявляется анемией, скоплением железа в гепатоцитах и сердечной мышце. При **гемохроматозе** выявлена недостаточность трансферрина и нарушение способности белка к связыванию ионов железа. Дефектом при этом наследственном заболевании человека является изменение структуры гена трансферрина.

# Цитоскелет эритроцита



Цитоскелет эритроцита принимает участие в поддержании его формы

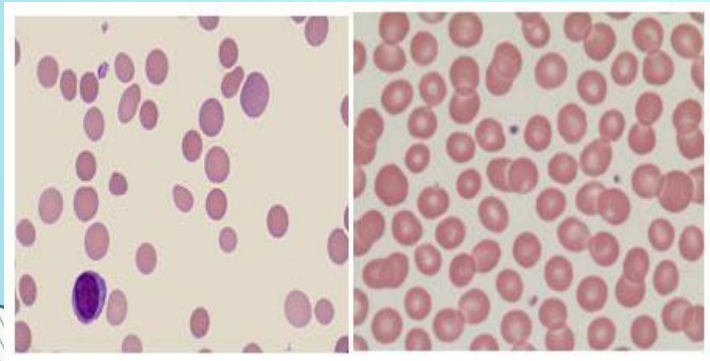
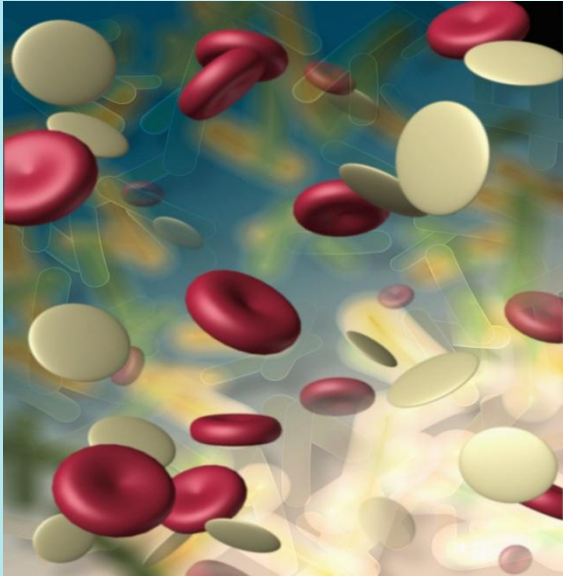


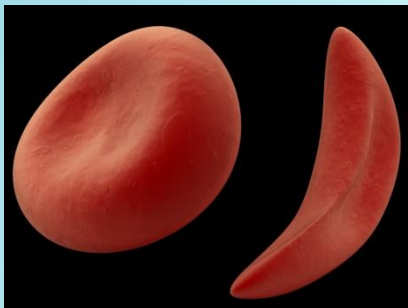
# Анемия Минковского-Шоффара

Для нормального функционирования эритроцита необходимо поддержание его нормальной формы, иначе эритроцит просто не пройдёт через просвет капилляра. В поддержании двояковогнутой формы эритроцита участвует белок **спектрин**.

При **анемии Минковского-Шоффара** имеется дефект этого белка. Кроме того, происходит нарушение работы Na,K-АТФазы, из-за чего увеличивается поступление натрия и воды в клетку.

В результате эритроцит приобретает форму сферы и имеет маленький размер. Из-за этого падает способность эритроцита восстанавливать свою структуру после прохождения сосудов, поэтому когда эритроциты проходят межсинусные пространства селезёнки, те из них, что имеют патологическую форму, разрушаются. При наследственном **микросфероцитозе** эритроцит вместо 120 дней живет всего лишь 10 дней.





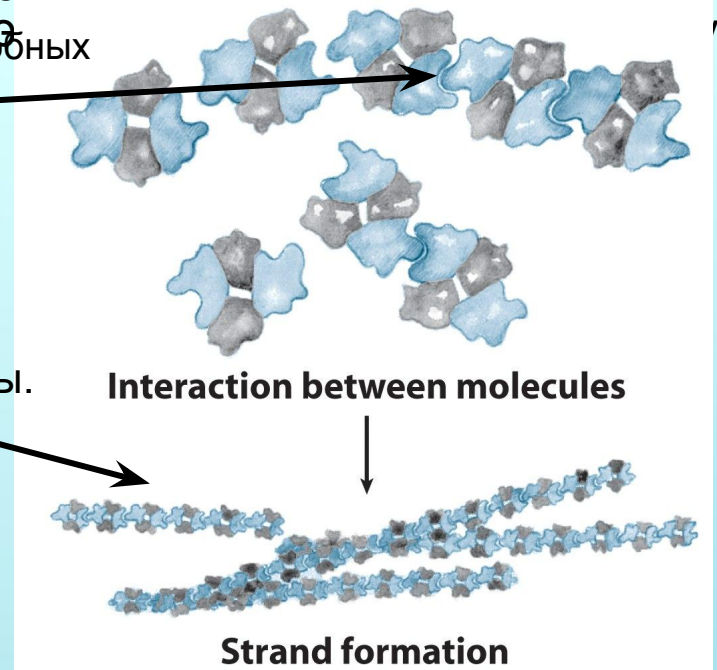
# Серповидноклеточная анемия

**Серповидноклеточная анемия** — наследственное заболевание, связанное с нарушением структуры гемоглобина (гемоглобин S). **Эритроциты** с гемоглобином S вместо нормального гемоглобина A при гипоксии (после отдачи кислорода) имеют характерную серпообразную форму, за что эта болезнь и получила свое название.

Заболевание вызвано мутацией гена, вследствие чего синтезируется аномальный гемоглобин S, в его молекуле вместо глутаминовой кислоты в 6-м положении  $\beta$ -цепи находится валин. При гипоксии гемоглобин S полимеризуется и образует длинные тяжи, в результате чего эритроциты приобретают форму серпа.

После деоксигенации молекулы гемоглобина S взаимодействуют друг с другом, формируя фибриллы.

Val-6 — точка гидрофобных контактов





# Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия наследуется по **аутосомно-рецессивному типу (с неполным доминированием)**. У носителей, гетерозиготных по гену серповидноклеточной анемии, в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин А.

В нормальных условиях **у носителей симптомы практически отсутствуют**. Они могут появиться при гипоксии (например, при подъёме в горы) или тяжёлой дегидратации организма. У гомозигот по гену серповидноклеточной анемии в крови имеются только эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело, часто она заканчивается смертью в детском возрасте.

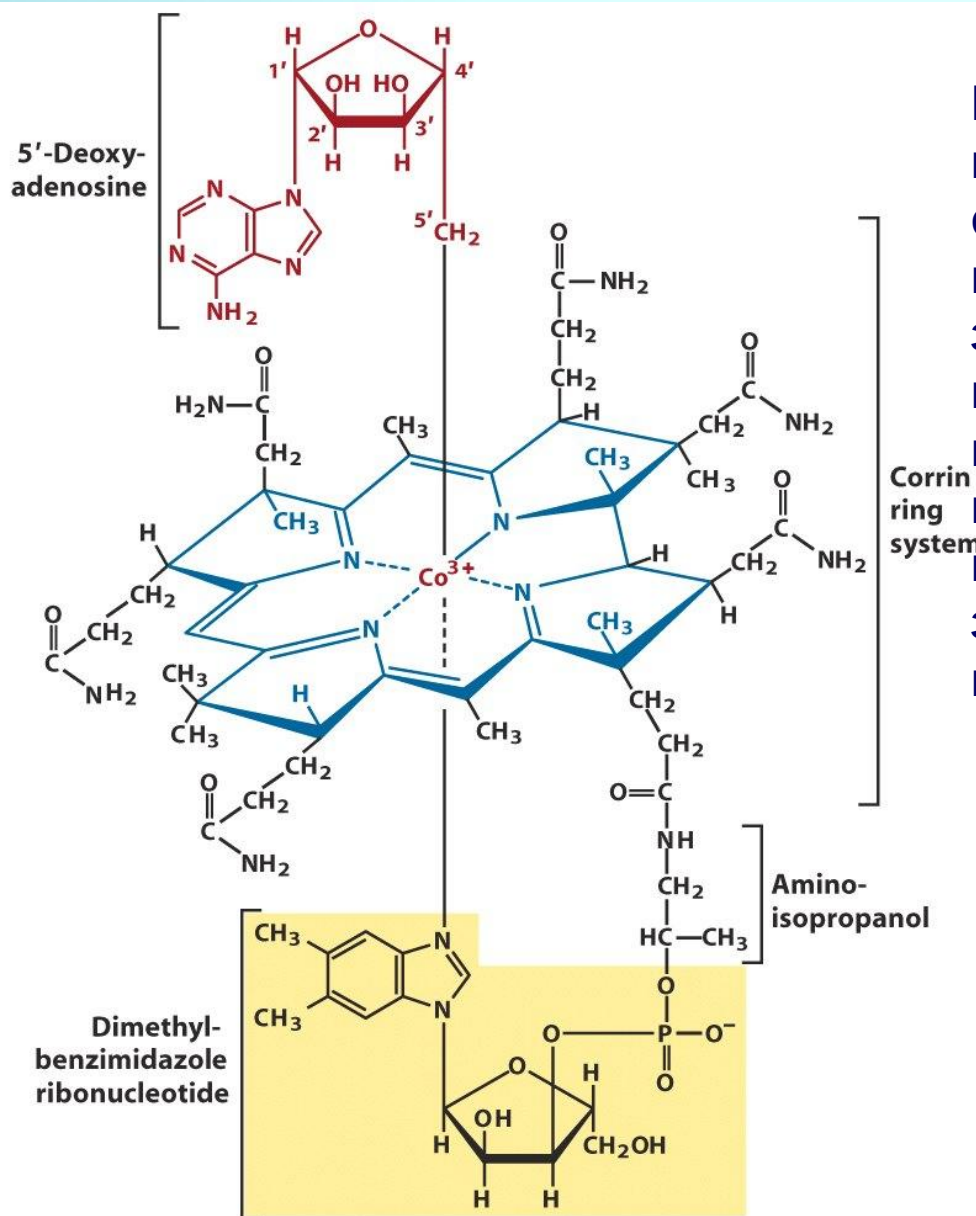
Серповидноклеточная анемия распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причём больные обладают повышенной (хотя и не абсолютной) врождённой устойчивостью к заражению **малярийным плазмодием**. Повышенной устойчивостью к малярии обладают и гетерозиготы-носители, которые анемией не болеют (преимущество гетерозигот), что объясняет высокую частоту этого аллеля в африканских популяциях.

Для нормальной жизнедеятельности **малярийный паразит использует клеточный цитоскелет**. Мутантный гемоглобин, вызывающий серповидноклеточную анемию, препятствует использованию актинового цитоскелета малярийным паразитом.

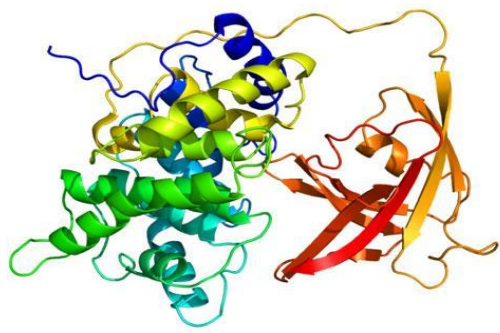
# S-гемоглобин и устойчивость к малярии

- Для нормальной жизнедеятельности **малярийный паразит** из актиновых филаментов, протянутых под мембраной, конструирует транспортную систему, с помощью которой отправляет наружу собственный белок **адгезин**. Находящийся на наружной стороне мембраны эритроцитов адгезин делает клетки крови липкими. Вследствие этого **эритроциты слипаются и оседают на стенках сосудов**: это происходит, когда плазмодию на определенном этапе жизненного цикла нужно выйти из кровотока. Процесс сопровождается множественными микрососудистыми воспалениями, характерными для малярии.
- «Мост» для выхода адгезина строится из актиновых филаментов. При постройке актинового «моста» паразит делает из коротких актиновых филаментов длинные, но эта **дополнительная полимеризация актина невозможна в клетках с мутантным гемоглобином**, поэтому «мост» не дотягивается до мембранных везикул с адгезином, предназначенным для их транспорта наружу.

# Цианкобаламид (витамин В<sub>12</sub>)



Цианкобаламид является коферментом нескольких ферментов, осуществляющих перенос алкильных или замещенных алкильных группировок. Этот кофермент необходим для синтеза протопорфирина. При его нехватке В12 возникает заболевание, известное как пернициозная анемия.



# Транспорт витамина В12 и внутренний фактор Кастла

**Внутренний фактор Кастла** — белок, секретируемый обкладочными клетками фундальных желёз слизистой оболочки желудка. Это гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков с молекулярной массой 50 000–60 000.

Его функция — обеспечение всасывания витамина В12 (цианокобаламина), поступающего с пищей, что происходит в тонкой кишке. Комплекс витамина В12 и внутреннего фактора Кастла связывается с рецепторами клеток слизистой оболочки и поступает в кровь. Только 1% витамина В12 всасывается в желудке без участия внутреннего фактора Кастла.

Вследствие уменьшения или прекращения синтеза внутреннего фактора Кастла или при нарушении всасывания комплекса «витамин В12 + внутренний фактор» в организме возникает недостаток витамина В12 и развивается **анемия Аддисона - Бирмера** (прогрессирующая пернициозная анемия).

Стимуляция секреции внутреннего фактора Кастла происходит под влиянием гистамина, гастрина и ацетилхолина или холиномиметиков, то есть факторов, которые активируют секрецию желудочного сока.

**Антитела** к внутреннему фактору Кастла и антитела к обкладочным клеткам слизистой оболочки приводят к развитию **аутоимунной патологии**. Известно два типа антител к внутреннему фактору:

антитела типа I (блокирующие антитела), они **блокируют участок связывания кобаламина в молекуле внутреннего фактора Кастла**, препятствуя его связыванию.

антитела типа II (связывающие антитела) блокируют участки молекулы внутреннего фактора Кастла, которые **участвуют в прикреплении комплекса к рецепторам**; они способны взаимодействовать как со свободным внутренним фактором Кастла, так и с комплексом «витамин В12 + внутренний фактор»

# Талассемия

- Талассемия – (одна из форм гемоглобинопатий) - заболевание, наследуемое по рецессивному типу (дефектными должны быть два аллеля), в основе которого - снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина.
- Основной вариант (97%) гемоглобина взрослого человека – гемоглобин А. Это тетрамер, состоящий из двух **α-глобинов** и **двух β-глобинов**. 3% гемоглобина взрослых представлено **гемоглобином A<sub>2</sub>**, состоящем из двух альфа- и двух **дельта-цепей**.
- Существуют два гена HBA1 и HBA2, кодирующих альфа-цепь, и один HBB-ген, кодирующий бета-цепь. Мутации в генах гемоглобина может привести к нарушению синтеза цепей определённого вида.
- Талассемию вызывают точечные мутации или делеции в генах гемоглобина, ведущие к нарушению синтеза **РНК**, что приводит к **уменьшению или полному прекращению синтеза одного из видов полипептидных цепей**. Синтез цепей другого вида продолжается. Это приводит к образованию **нестабильных полипептидных агрегатов из избыточных цепей**, нарушающих нормальное функционирование эритроцитов, и к их разрушению. Повышенный гемолиз эритроцитов вызывает анемию.
- В зависимости от того, синтез какого из мономеров нарушен, разделяют альфа- бета- и дельта-талассемию.
- Альфа-талассемия распространена в Западной Африке и Южной Азии. Бета-талассемия часто встречается в странах Средиземноморья, Западной Азии и Северной Африки. Это регионы, где распространена малярия. Гетерозиготные носители мутаций в генах альфа- и бета цепей гемоглобина более устойчивы к малярийному плазмодию. Имеются очаги талассемии в Азербайджане, в равнинных районах гетерозиготная бета-талассемия встречается у 7—10 % населения.



# Ферментопатии

**Ферментопатии** – изменение структуры ферментов вследствие мутаций, что приводит к нарушению обмена веществ и патологиям.

**Фенилкетонурия** (*фенилпировиноградная олигофрения*) - **наследственное заболевание из группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма фенилаланина**. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению центральной нервной системы, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.

Основные признаки проявляются с первых недель или месяцев жизни ребенка в случае, если не начато лечение. Это:

очень светлая кожа и светло-голубые глаза (альбинизм);

“ мышиный”, “ затхлый” запах кожи ребенка;

аллергические высыпания на коже: папулы (небольшие бугорки), везикулы (маленькие пузырьки с прозрачным содержимым), покраснение кожи;

вялость, отсутствие интереса к окружающему миру;

судороги;

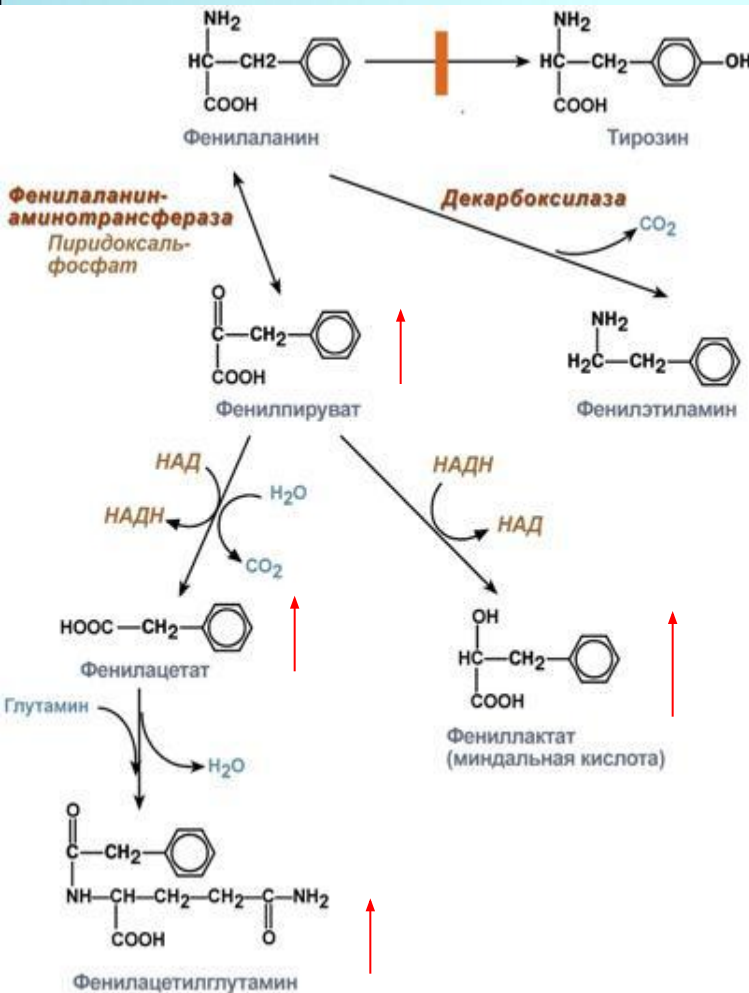
замедленное физическое и умственное развитие;

нарушение умственного развития (вплоть до идиотии) — развивается в более позднем возрасте.

Встречаемость - 1:10 000, однако в некоторых популяциях значительно выше (Ирландия 1:4 500; Турция 1:2 600; в отдельных цыганских популяциях Словакии 1:40).

# Фенилкетонурия (гиперфенилаланинемия)

Впервые описана норвежским врачом *Иваром Фёллингом* в 1934 году, как заболевание, ассоциированное с задержкой умственного развития. Успешное лечение впервые было разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX века, однако настоящий успех пришёл только после широкого применения **ранней диагностики фенилкетонурии по увеличению в 20-30 раз содержания фенилаланина в крови у новорождённых** (метод Гатри, разработанный и внедренный в 1958—1961 г).



За это заболевание отвечает ген, ответственный за синтез **фенил-4-аланингидроксилазы**, превращающей фенилаланин в тирозин. В некоторых случаях заболевание вызывают дефекты в генах, ответственные за синтез кофермента тетрагидроптерина (злокачественная фенилкетонурия). Тетрагидроптерин необходим для нормального функционирования гидроксилаз ароматических аминокислот.

# Гликогеновые болезни

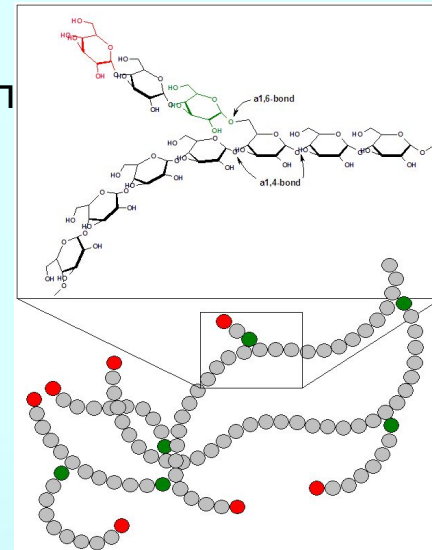
**Гликогеновые болезни** - группа наследственных заболеваний, в основе которых **лежит снижение или полное отсутствие активности ферментов, катализирующих синтез или распад гликогена.**

При печеночных формах гликогенозов нарушено использование гликогена, что необходимо для поддержания уровня глюкозы в крови. Общий симптом – гипогликемия в постабсорбтивный период (т.е., после прекращения всасывания пищи).

**Болезнь Гирке** – наследственный дефект **глюкозо-6-фосфатазы**, фермента, отщепляющего фосфат от глюкозо-6-фосфата, после чего она может выйти в кровоток (как при глюконеогенезе, так и при освобождении глюкозы из гликогена). Проявляется в виде **сниженного уровня глюкозы в крови при повышении содержания триацилглицеридов**, а также мочевой кислоты и лактата (последнее приводит к ацидозу). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Лечение – исключение из диеты продуктов, содержащих глюкозу, а также сахарозу и лактозу.

**Болезнь Кори** – **накопление аномального гликогена** из-за дефекта фермента **амило-1,6-глюкозидазы**, который гидролизует гликозидные связи в местах ветвления (гликогенолиз возможен, но в незначительном объеме)

**Болезнь Херса** - следствие дефекта **гликогенфосфорилазы**, из-за чего в печени накапливается гликоген нормальной структуры.



# Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта и их лечение

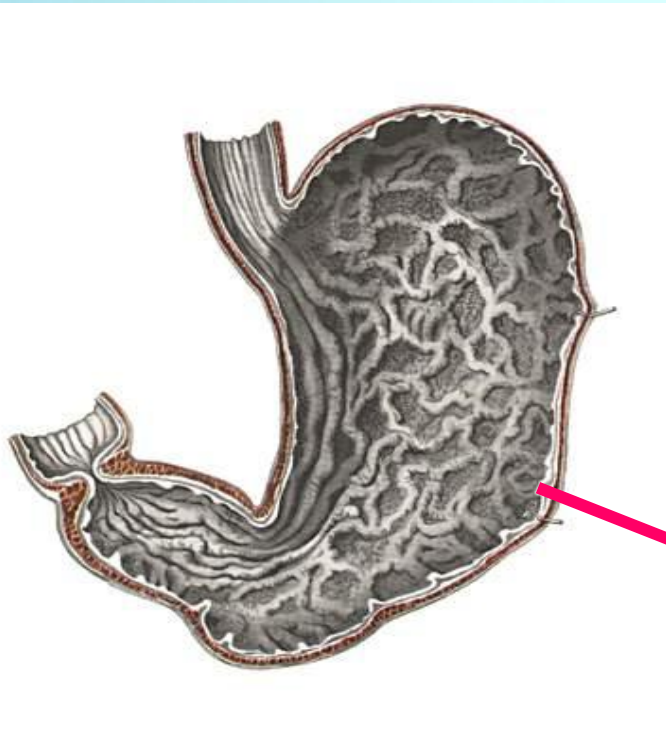
- Классификация заболеваний относительна, она пересматривается каждые 10 лет, так как происходит улучшение понимания механизма развития заболевания. Пример этого – язва желудка.
- Постулат Шварца, выдвинутый в начале 20-го века.
- Нет кислоты – нет язвы (К. Шварц)
- Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти в 100% случаев, когда уровень внутрижелудочного  $\text{pH} > 3$  поддерживается не менее 18 часов в сутки (правило Бурже)

# Почему для лечения кислотозависимых заболеваний необходимо подавить секрецию кислоты?

- Кислота – фактор агрессии для клеток эпителия, как желудка, так и пищевода
- Слабокислая среда (рН 3-4) оптимальна для размножения и развития *Helicobacter pylori*, микроорганизма, который является важным фактором, индуцирующим развитие язвы и рака желудка

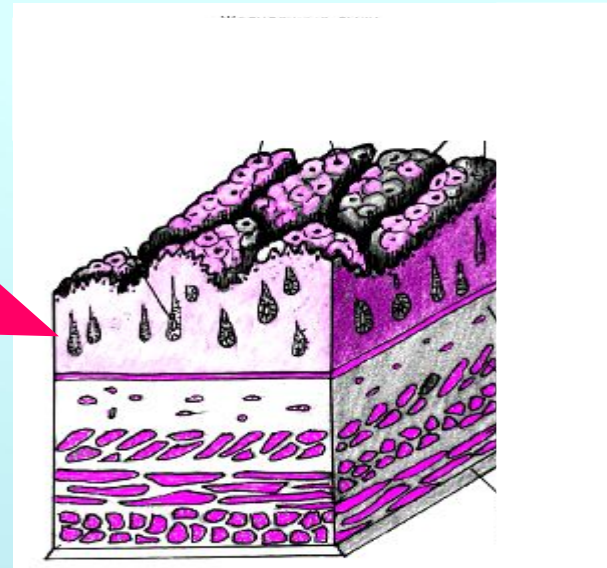


# Секреция соляной кислоты в желудке



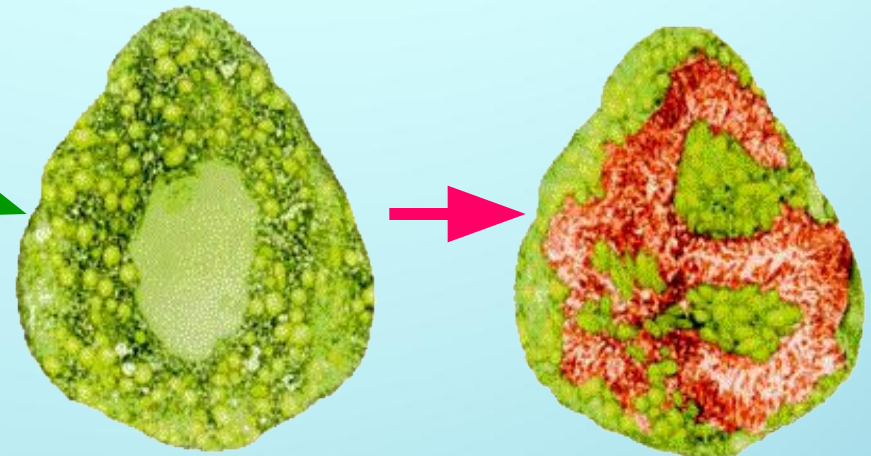
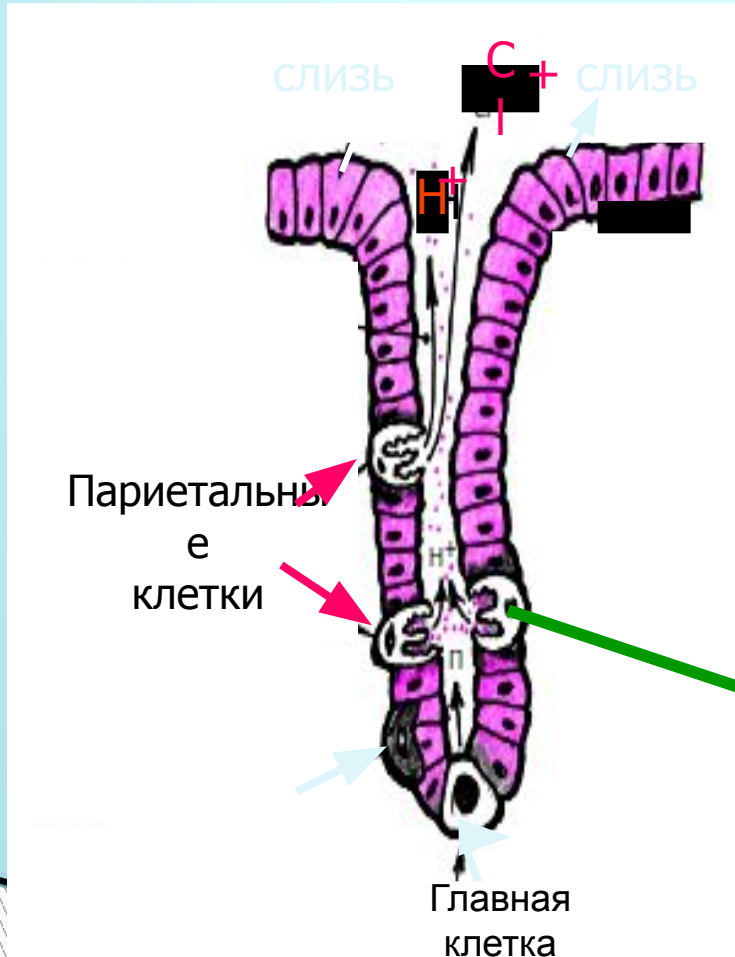
Секреция HCl необходима для:

1. создания стерильной среды
2. активации пепсина
3. денатурации белков
3. улучшения всасывания определенных соединений( B12, кальций, железо)



**Секреция желудочного сока осуществляется  
желудочными железами**

# Секреция соляной кислоты осуществляется париетальными клетками эпителия желудка



# Изменение структуры париетальных клеток при активации секреции



При активации секреции поверхность апикальной мембраны увеличивается в 100 и более раз за счет образования **секреторных каналцев**



# Секреторные каналцы париетальных клеток



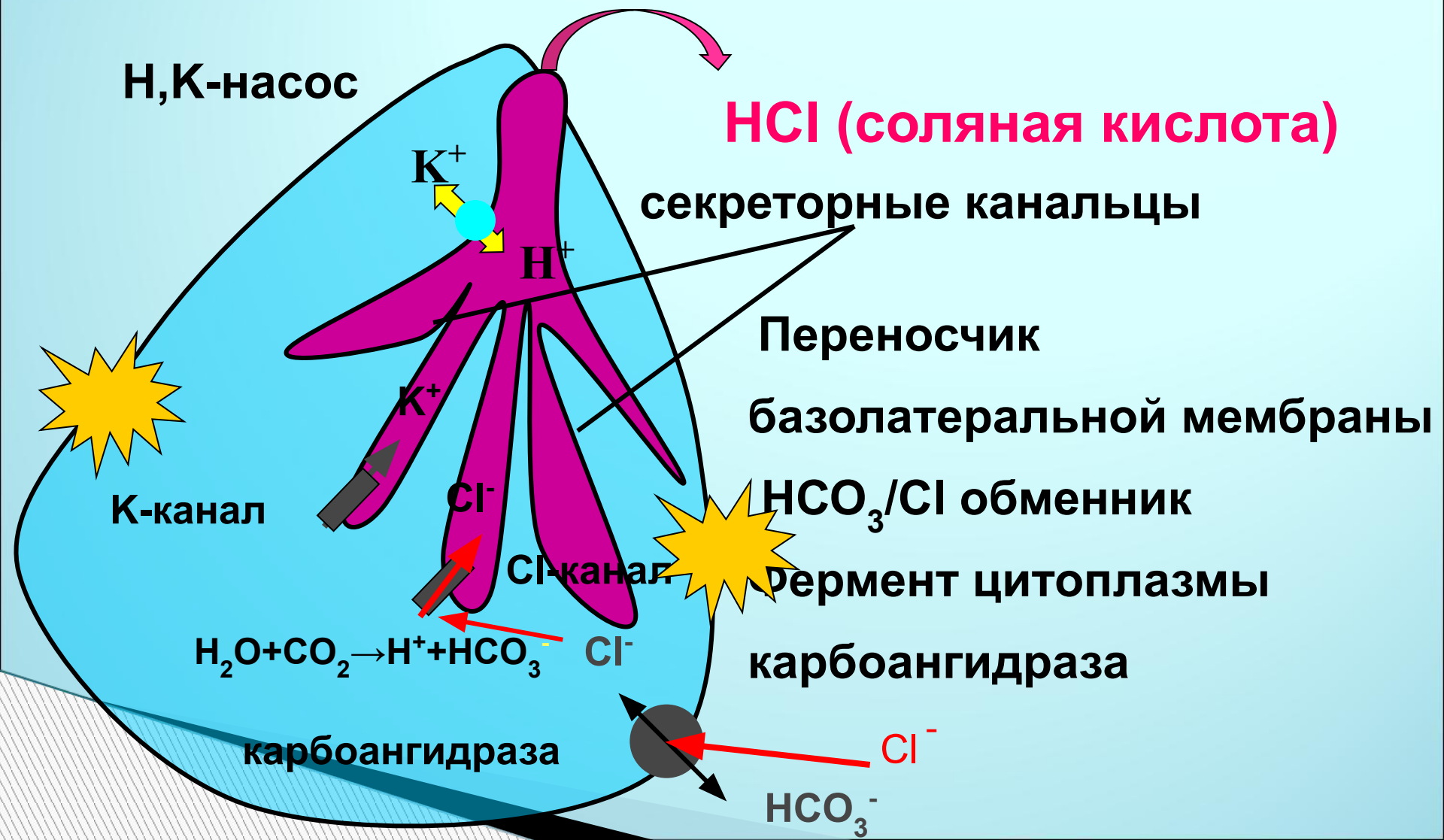
Микроворсинки канальца с молекулами протонного насоса,  
обращенные зелеными флуоресцентными антителами

# Белки апикальной мембраны, участвующие в секреции HCl

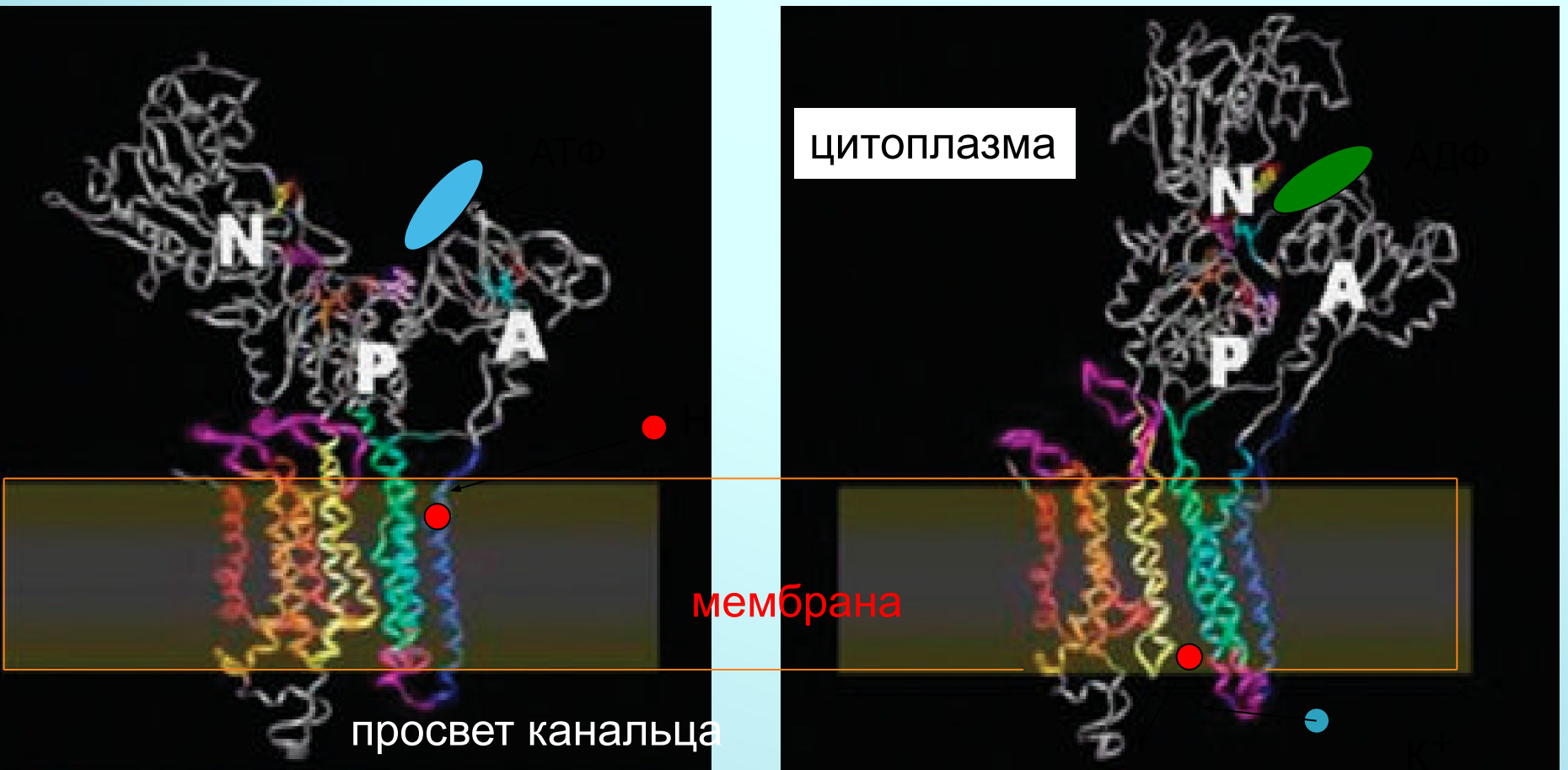




# Белки базолатеральной мембраны, и цитоплазмы, участвующие в секреции HCl



# Структура и функционирование протонного насоса



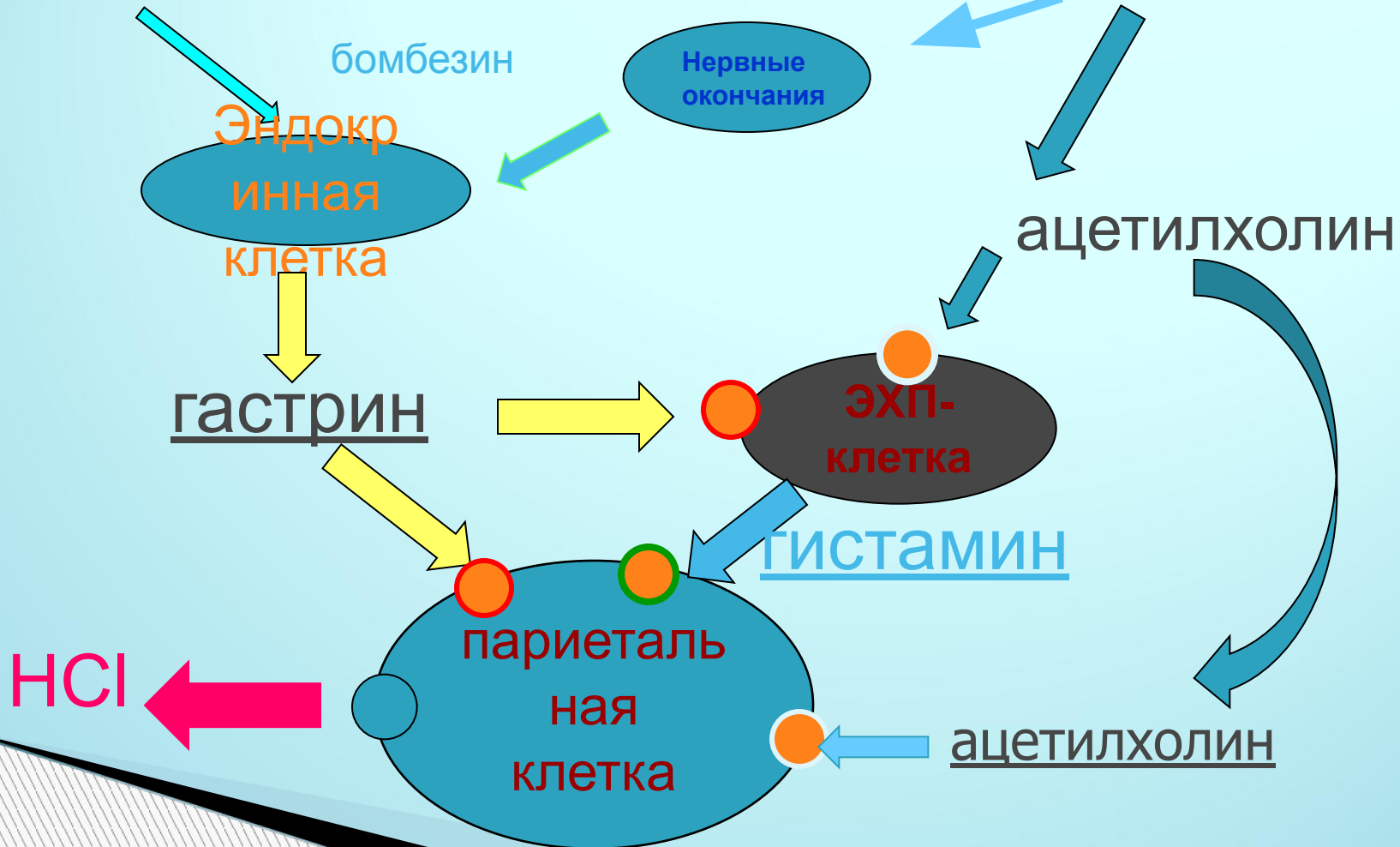
Каталитическая субъединица Н-насоса состоит из 1035 аминокислот. Белковая цепь 10 раз пересекает мембрану, образуя трансмембранную часть белка и цитоплазматическую часть. Трансмембранные части формируют канал и шлюзовую камеру, которую проходят сначала H<sup>+</sup>, а затем – K<sup>+</sup>.

+ + через

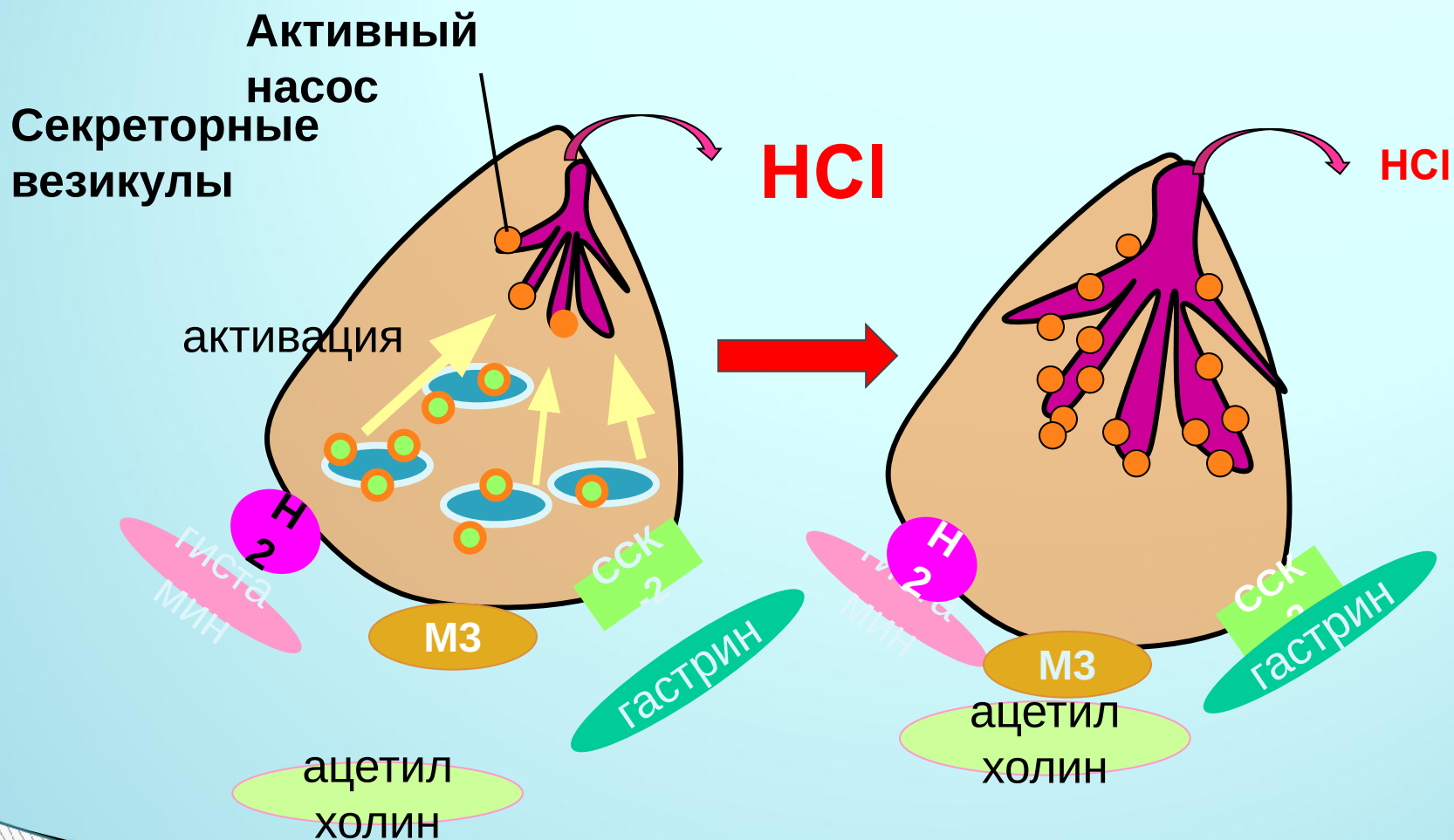
# Активаторы секреции соляной кислоты

**Пища**

**ЦНС** → блуждающий нерв

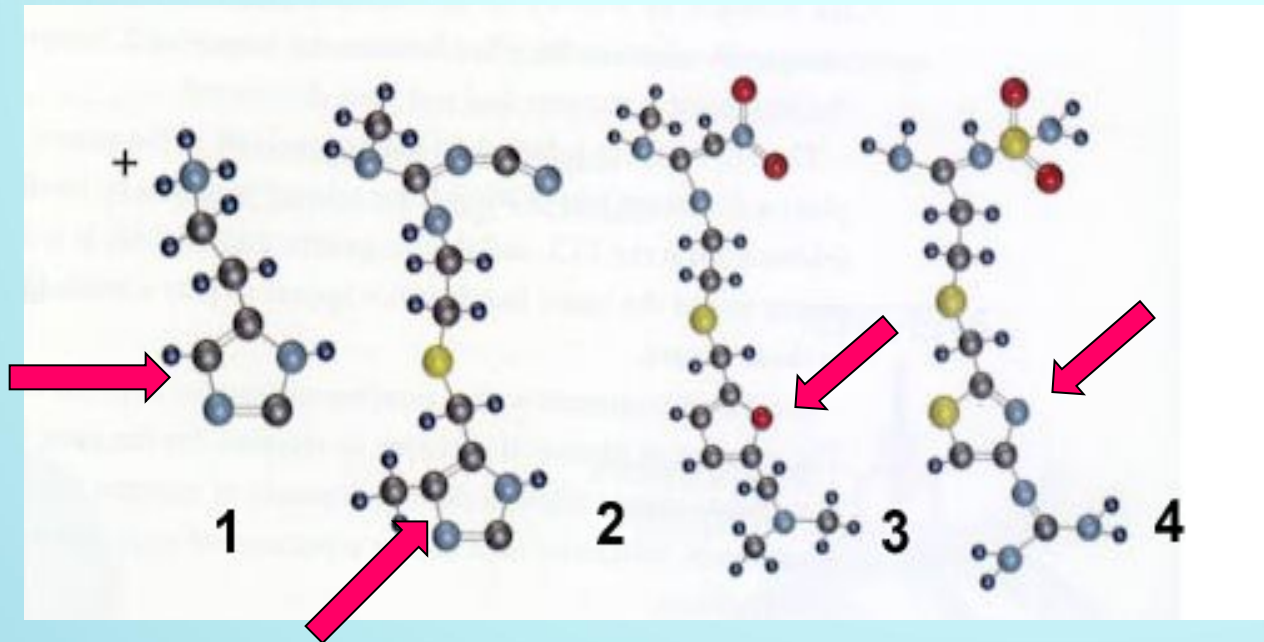


# Рецепторы, обеспечивающие активацию секреции HCl



# Блокаторы H2-рецепторов

В 1972 году Джэймс Блэк, проверивший более 700 различных структур, обнаружил, что соединения, содержащие имидазольное кольцо, блокируют рецепторы, регулирующие секрецию кислоты (рецепторы для гистамина H<sub>2</sub>). В 1988 году он получил Нобелевскую премию.



1. Гистамин
2. Циметидин
3. Ранитидин
4. Фамотидин

Стрелками отмечено имидазольное кольцо или его аналог

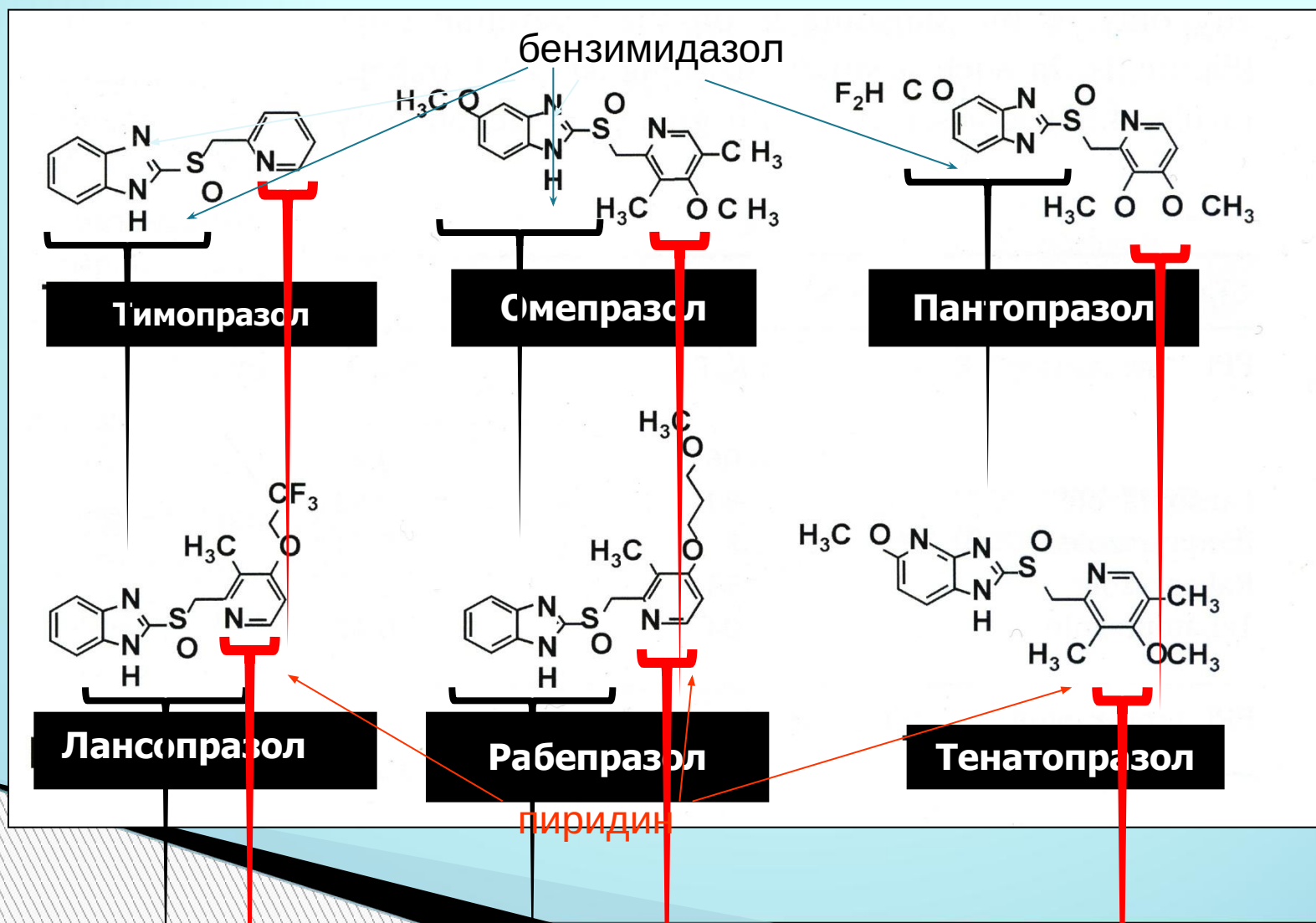


# Недостатки блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов

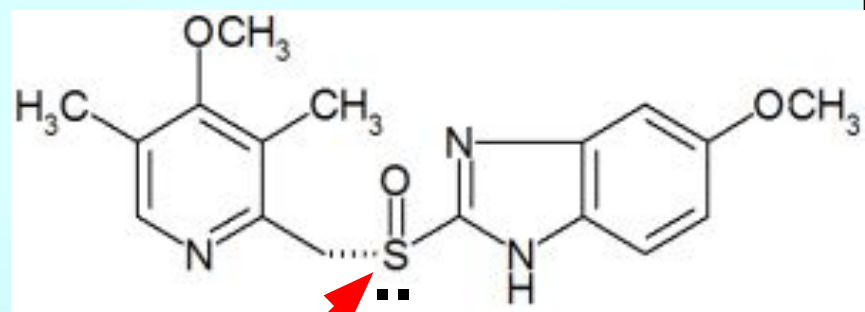
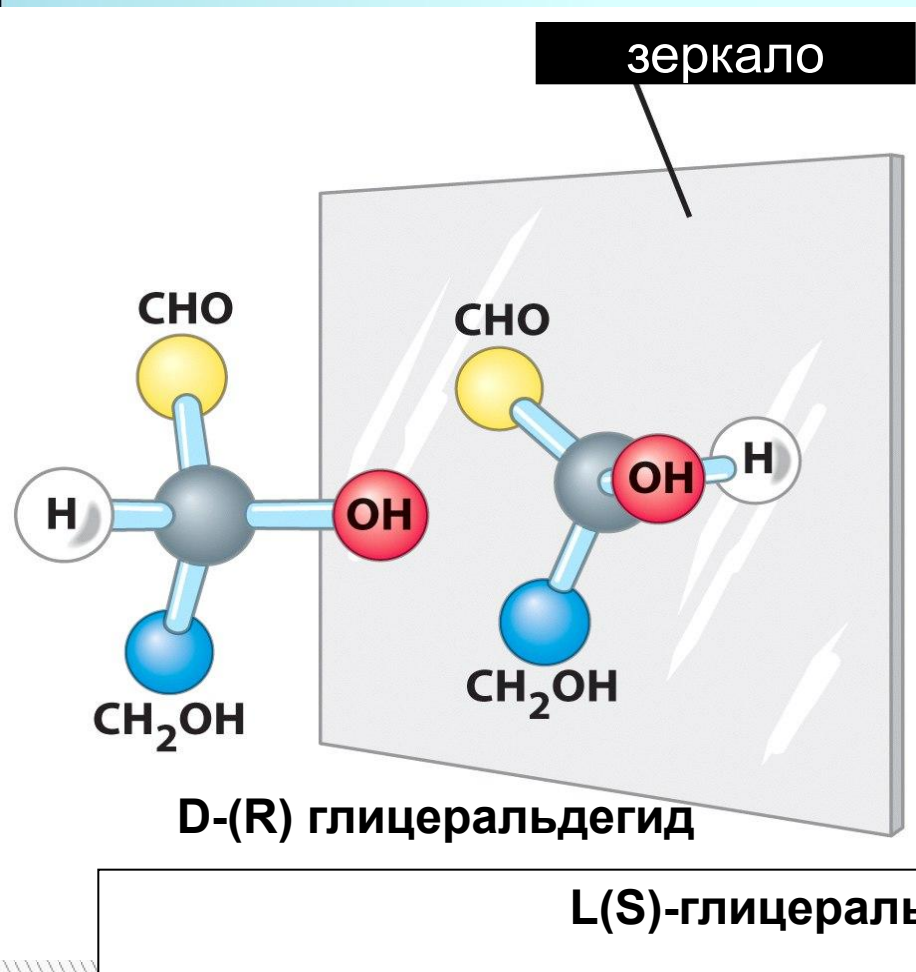
- Блокада только одного пути стимуляции секреции
- Обратимость связывания: нестабильность эффекта
- Формирование толерантности\*
- Синдром отмены (рикошетная вспышка)\*

\* Связано с увеличением синтеза рецепторов

# Семейство замещенных бензимидазолов



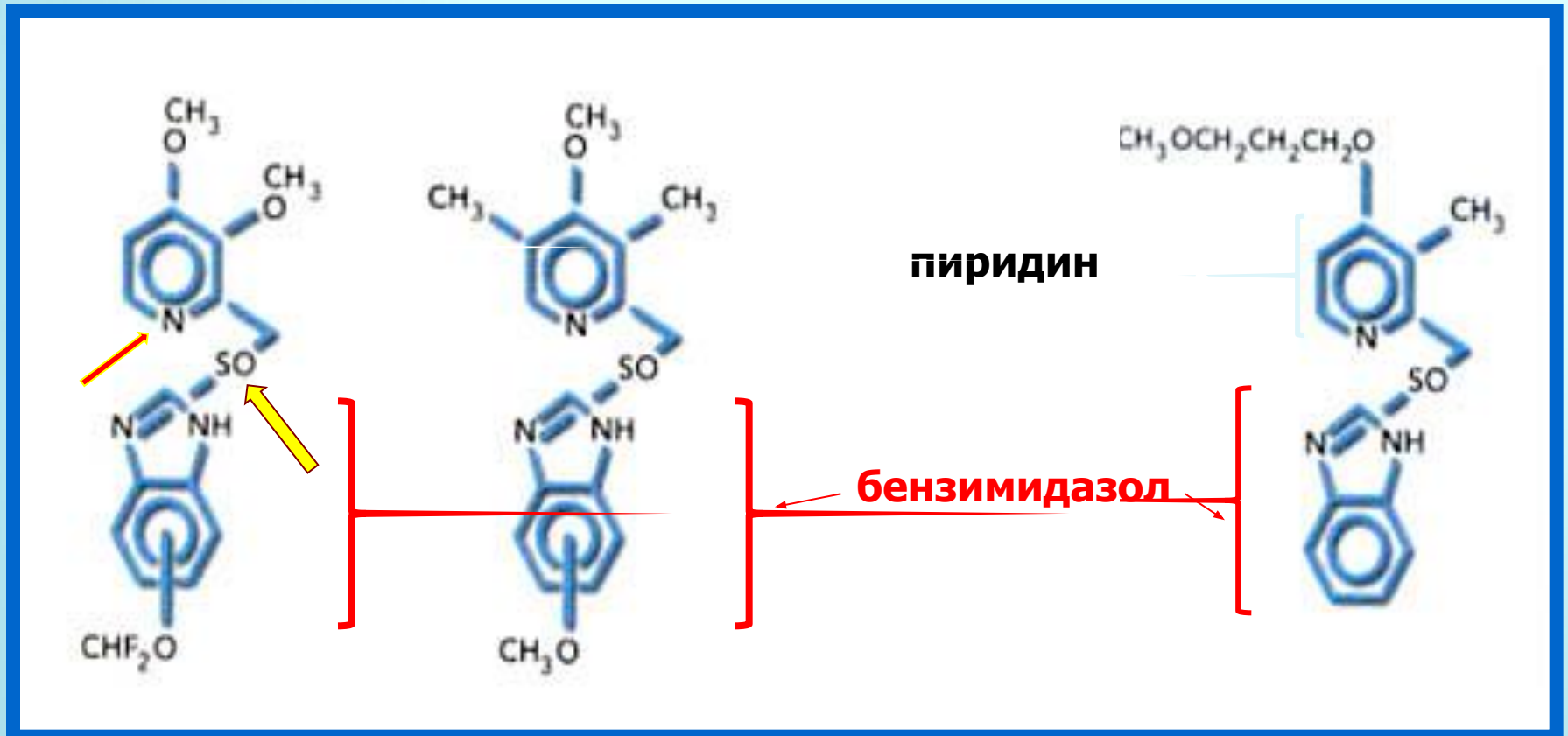
# Эзомепразол – (S-энантиомер) чистый оптический изомер омепразола



**Эзомепразол – S-энантиомер  
(L-энантиомер)**

**Пара оптических антиподов (энантиомеров), одна молекула является зеркальным отражением другой**

# Основные структурные компоненты замещенных бензимидазолов

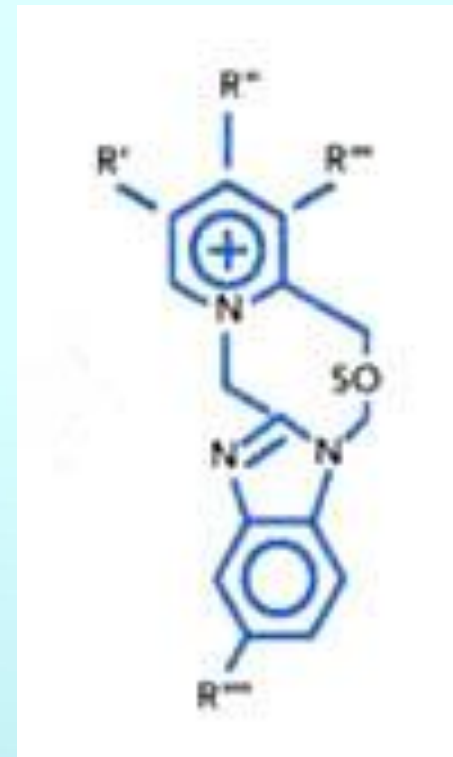
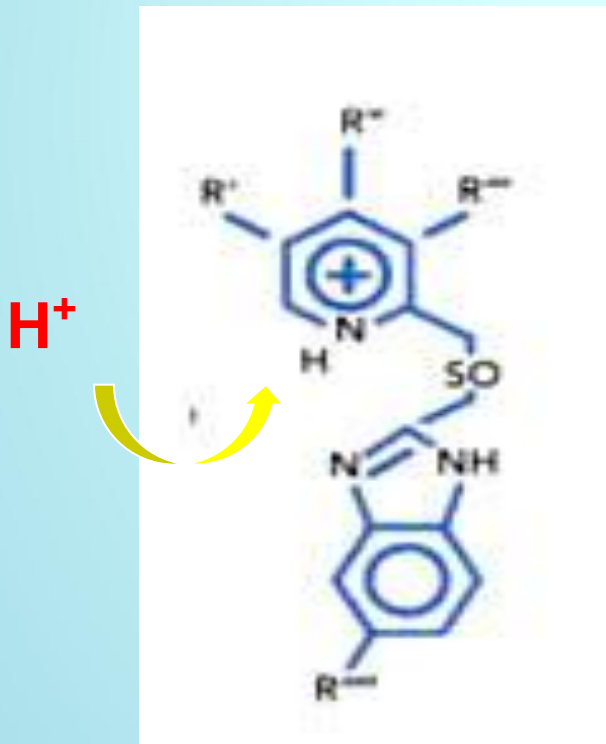
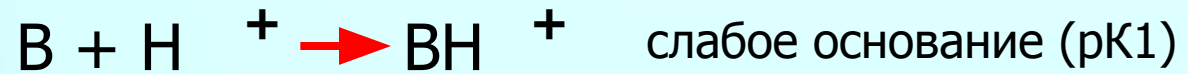


Пантопразол  
(контролок)

Омепразол  
Эзомепразол (нексиум)

Рабепразол  
(париет)

# Связывание протона в кислой среде приводит к изменению структуры замещенных бензимидазолов

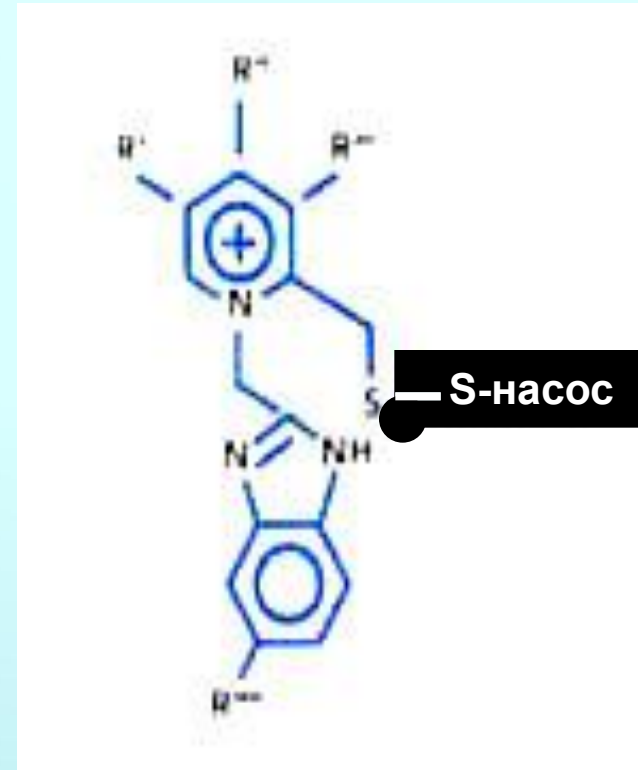
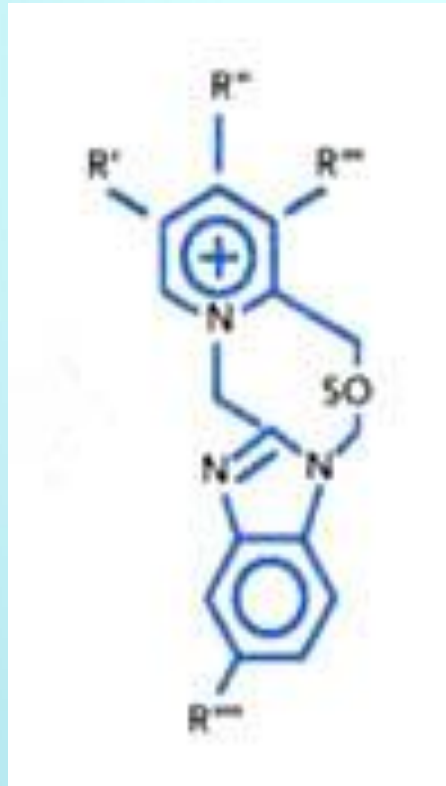


1. Протонирование (делает молекулу заряженной и индуцирует циклизацию)

2. Циклизация (устраняет хиральность атома S)



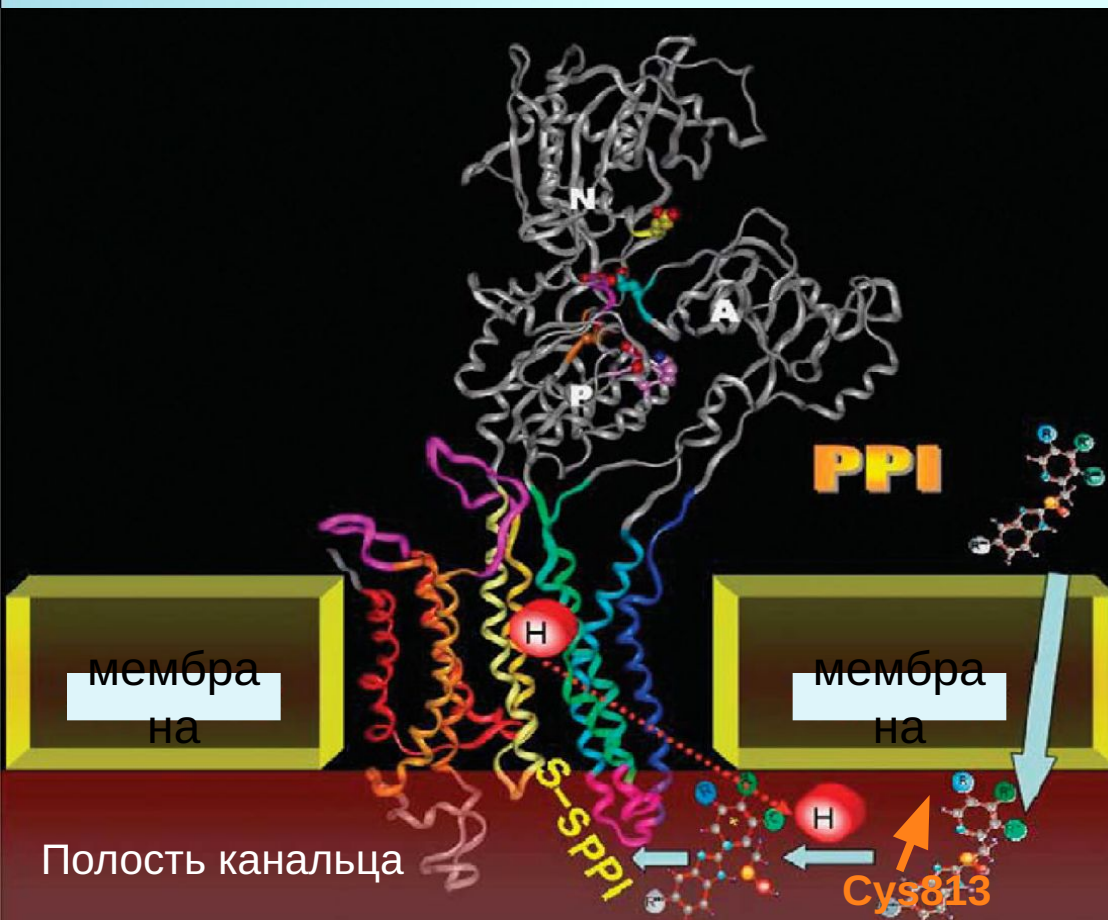
# Химические превращение замещенных бензимидазолов в кислой среде



2. Циклизация (увеличивает  
реакционную способность атома S)

3. Модификация SH-групп  
белков протонного насоса

# Ингибиторы протонного насоса



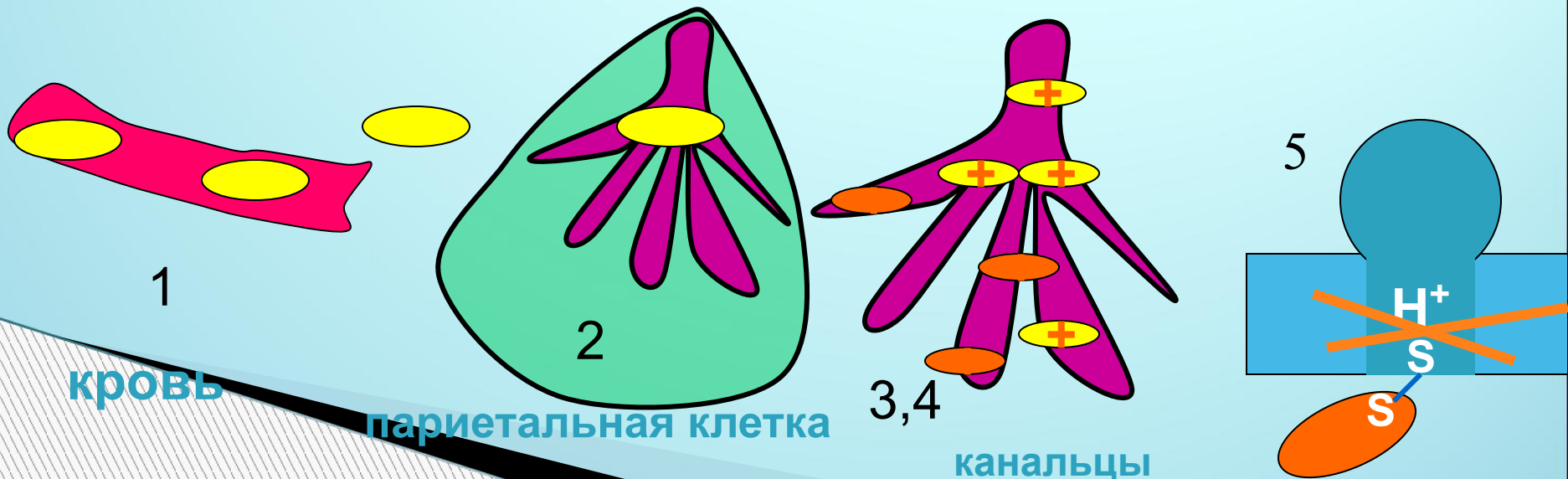
Молекула  
протонного насоса

иПП

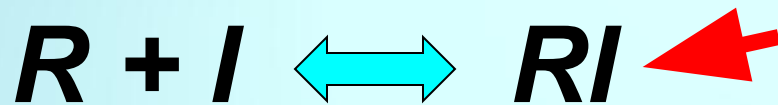
ИПП избирательно и ковалентно связываются с насосом, модифицируя важные для его активности SH-группы. Все ИПП связываются с SH-группой цистеина 813, ингибирование насоса коррелирует с модификацией именно этой SH-группы. Кроме того, омепразол и эзомепразол реагируют с цистеином 892, а пантопразол и рабепразол – с цистеином 822

# Механизм действия ингибиторов протонного насоса

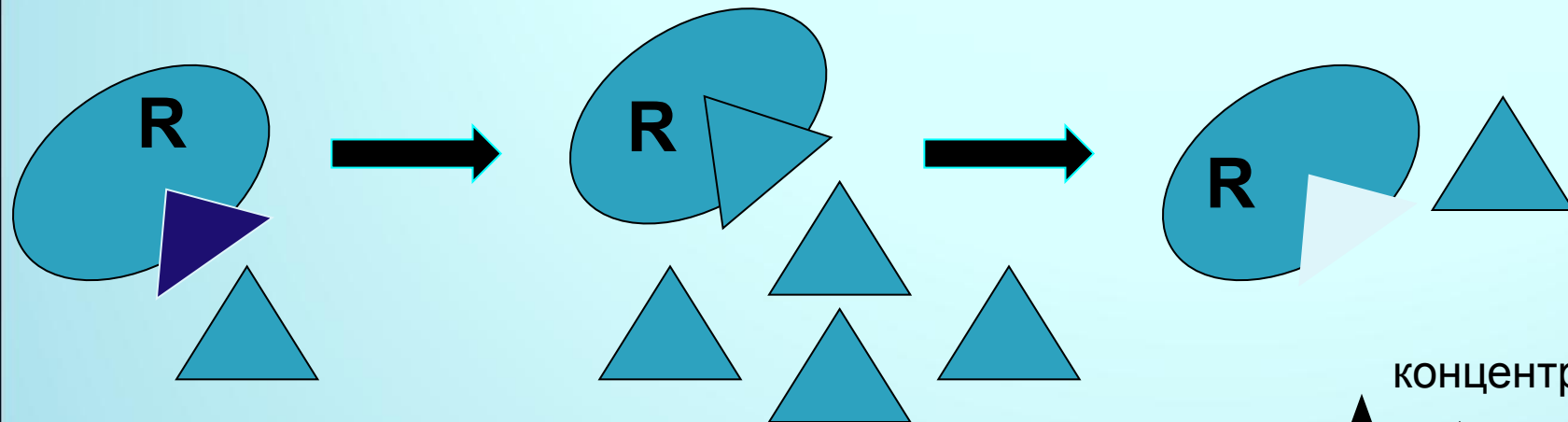
1. Всасывание в тонком кишечнике, попадание в кровь
2. Прохождение в незаряженном виде через мембраны париетальной клетки в секреторные каналцы
3. Протонирование и концентрирование в каналцах
4. Внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида)
5. Образование ковалентной S-S-связи с SH-группой H,K-насоса и его ингибирование



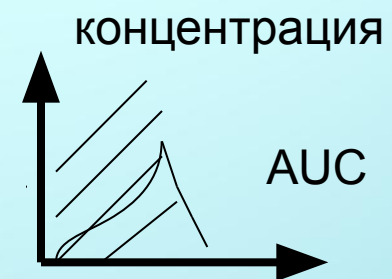
# Обратимые ингибиторы (например, блокаторы H2-рецепторов)



Связь между рецептором и H2-блокатором легко разрушается при снижении его концентрации

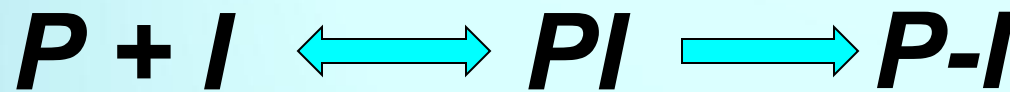


$$\text{Эффект} = [RI] = K [R] [I]$$



Эффект H2-блокатора как обратимого ингибитора определяется его концентрацией в крови и временем присутствия в крови, то есть, непосредственно зависит от площади под кривой (AUC)

# Ингибиторы протонного насоса действуют необратимо



Связь между ингибитором и насосом ковалентная

**После стадии 2 концентрация комплекса PI (то есть эффект) не зависит от концентрации ингибитора, блокада продолжается, невзирая на снижение концентрации ИПП в крови**

**Действие необратимых ингибиторов протонного насоса длится до тех пор, пока молекула насоса не подвергнется внутриклеточному протеолизу. Время полужизни H,K-насоса человека около 40 ч.**





## Хеликобактер пилори и его роль в возникновении заболеваний желудка

- ▣ ***Helicobacter pylori* (хеликобактер пилори)** — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка и рака желудка этиологически связаны с инфицированием *Helicobacter pylori*. Однако у многих инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболевания.



# Робин Уоррен и Барри Маршалл

- Бактерия открыта в 1979 году австралийским патологом Робин Уорреном, который затем провёл дальнейшие исследования её вместе с Барри Маршаллом, начиная с 1981 года. Уоррену и Маршаллу удалось выделить и изолировать этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах. Уоррен и Маршалл высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом *Helicobacter pylori*, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.

Признание научным сообществом роли этого микроорганизма в развитии заболеваний желудка постепенно пришло лишь после проведения дополнительных исследований. Один из наиболее убедительных экспериментов в этой области был поставлен Барри Маршаллом:

- ▣ Он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *H. pylori*,
- ▣ После этого у него развился гастрит.
- ▣ Бактерия была обнаружена в слизистой его желудка, тем самым были выполнены **три из четырёх постулатов Коха**.
- ▣ Четвёртый постулат был выполнен, когда на второй эндоскопии, спустя 10 дней после преднамеренного заражения, были обнаружены как **признаки гастрита, так и присутствие *H. pylori***.

Затем Маршалл сумел продемонстрировать, что он в состоянии излечить свой хеликобактерный гастрит с помощью 14-дневного курса лечения солями висмута и метронидазолом. Маршалл и Уоррен затем пошли дальше и сумели показать, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита и язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки

В 2005 году первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине

# Ульцерогенные и канцерогенные штаммы *H. pylori*

Почему же у многих инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболевания? Это стало понятно после секвенирования генома различных штаммов микроорганизма.

Изучены геномы двух патогенных штаммов *H. pylori*. Геном штамма «26695» *H. pylori* представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 пар оснований. Он содержит 1630 генов, из которых 1576 кодируют белки. Геном штамма «J99» представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1643831 пар оснований, и содержит 1535 генов, из которых 1489 кодируют белки. Два изученных штамма демонстрируют значительные генетические различия, до 6 % нуклеотидов у них различны.

- Изучение генома *H. pylori* ведётся в основном с целью улучшения патогенеза гастритов и язвенной болезни желудка, а также причин способности этого микроорганизма вызывать заболевание. На данный момент в базе данных генома *H. pylori* **62 гена отнесены к категории «патогенных генов»** (то есть их наличие у бактерии коррелирует с её патогенностью). Оба изученных штамма имеют общий **«остров патогенности»**, **Cag** (общую последовательность генов, имеющих отношение к вирулентности и патогенности хеликобактера). Участок содержит около 40 генов. Он обычно отсутствует у штаммов, которые выделены от людей, являющихся бессимптомными носителями *H. pylori*.



# Ульцерогенные штаммы *H. pylori*

Ген **cagA** кодирует один из важнейших белков вирулентности *H. pylori*. Штаммы, имеющие этот ген, ассоциированы со способностью вызывать тяжёлые формы язвы желудка. Ген *cagA* кодирует белок длиной 1186 аминокислотных остатка. Этот белок транспортируется внутрь клеток, где он **нарушает нормальное функционирование цитоскелета**.

- После адгезии *H. pylori* на клетках эпителия желудка, *cagA* впрыскивается в клетку посредством системы секреции типа IV. Белок *cagA* фосфолирируется тирозиновыми протеинкиназами клетки и взаимодействует с фосфатазой Src, **изменяя морфологию клеток**. Вирулентные штаммы *H. pylori* способны активировать рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), мембранный белок с тирозинкиназным доменом. Активация EGFR *H. pylori* ассоциирована с изменением передачи сигнала и изменением профиля экспрессии генов клетки хозяина, что влияет на течение патологического процесса.

# Лечение язвы желудка

- Антибиотики
- Ингибиторы протонного насоса

ПОЧЕМУ нужно использовать сочетание двух лекарств?

Антибиотики обычно действуют против делящихся бактерий, ингибируя их размножение и рост. В кислой среде желудка бактерии не размножаются. Ингибиторы протонного насоса снижают кислотность в желудке, что способствует размножению бактерий. Именно в это время они становятся мишенью для микроорганизмов.

# Антибиотики – польза или вред здоровью?

- Согласно данным ВОЗ каждый год от рака умирает около 8 миллионов человек, от заболеваний, вызванных бактериями – около 80 миллионов.
- Широкое и часто бесконтрольное использование антибиотиков приводит к возникновению резистентности к ним, т.е. к появлению штаммов, которые не погибают от действия антибиотиков. Это вызвано в первую очередь мутациями в участках связывания антибиотиков в рибосомах и к индукции синтеза пермеаз - транспортных АТФаз ABC- типа, которые выбрасывают антибиотики и другие лекарственные соединения из клетки.
- Как решить эту проблему?

# Бактериофаги как замена антибиотиков

- Вывод, который можно сделать: надо искать антибиотикам эффективную замену. Альтернативой могут стать бактериофаги — вирусы, поражающие бактерии. И очень важно, что многие бактериофаги воздействуют только на патогенные бактерии, причем определенных штаммов.  
Бактериофаги были впервые обнаружены в начале 20-го века, почти одновременно британским бактериологом Фредерик Твортом, к который обнаружил вирусы, уничтожающие бактерий, и сотрудником Института Пастера Феликсом Д'Эрелем, который сообщил о "невидимом микробе", поражающем дизентерийную палочку.
- Бактериофаги выгодно отличаются от антибиотиков тем, что, поражают определенные группы бактерий. Но у бактериофагов есть и недостаток: они узкоспецифичны. Поэтому возбудитель инфекции должен быть точно известен: только в этом случае можно будет выбрать эффективного фага. Значит, придется сначала его идентифицировать. Однако именно отмена антибиотиков поможет нам сохранить микробиом.

# Микробиом

- ▣ **Микробиом** – это совокупность микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина (человека)
- ▣ В теле одного человека живет около сотни триллионов бактерий, т.е. на одну клетку тела хозяина приходится около 10 клеток микроорганизмов.
- ▣ В течение жизни видовой состав микроорганизмов существенно изменяется.
- ▣ Сообщества микроорганизмов или микрофлора, находятся в тесном взаимодействии с нашим организмом. Они могут способствовать нашей жизнедеятельности, либо вызвать заболевания.
- ▣ В основном микроорганизмами заселены кишечник, полость рта, дыхательные пути, кожные покровы и мочеполовая система. В связи с этим они играют важную роль в поддержании иммунитета, обмена веществ, пищеварения и других функций



# Микробиом

- Цель проекта Микробиом человека - охарактеризовать все микробы, присутствующие в организме человека, для чего были взяты образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и из 18 мест у 113 женщин.
- Все добровольцы - здоровые люди в возрасте от 18 до 40 лет - предоставили по три образца слизистой с внутренней стороны щек, носа, кожи за ухом и локтевого сгиба, а также фекальные пробы. Результаты показывают, что в человеческом организме обитает свыше **10 тысяч видов различных микробов**, к примерно 22000 генов, кодирующих белки, обеспечивающие метаболизм человека, добавляется еще около 8 млн. уникальных генов микроорганизмов.
- У здорового человека, как у тех 242 взрослых американцев, которые добровольно прошли тестирование в проекте, эти **патогенные микроорганизмы в небольших количествах сосуществуют с полезными микробами, которые не дают им размножаться.**

# Микробиом и здоровье

- ▣ Существует связь между отдельными заболеваниями и микробиомом человека. В частности, кишечные микробные сообщества, отличающиеся низким разнообразием, **связаны с ожирением, воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом.**
- ▣ Более поздние этапы жизни человека, как правило, характеризуются большим разнообразием микробных сообществ кишечника. По крайней мере, это справедливо для здоровых пожилых людей; **пониженное разнообразие микробиомов обычно ассоциируется со стационарными больными и худшими последствиями для здоровья**
- ▣ Дети, в раннем периоде жизни контактирующие с микроорганизмами, имеют меньшие шансы на получение аллергических реакций.
- ▣ Показана связь между **развитием тучности и составом микробиома кишечника, прослеживается также его связь с развитием атеросклероза**
- ▣ Итак, будущее здравоохранения связано не только с развитием фармакологии, но и с выяснением связи между микробиомом и его хозяином

▣