

Классификация заболеваний

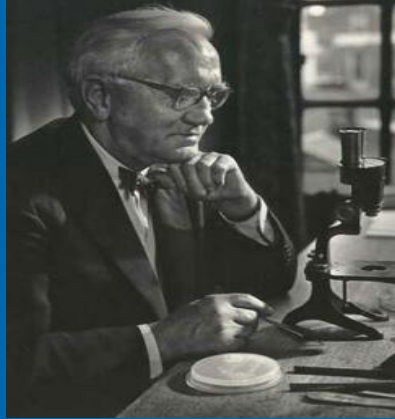
Болезни, вызванные возбудителями
(бактерии, вирусы, простейшие, грибы, черви)

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)



Алекса́ндр Флэ́минг

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.

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.).

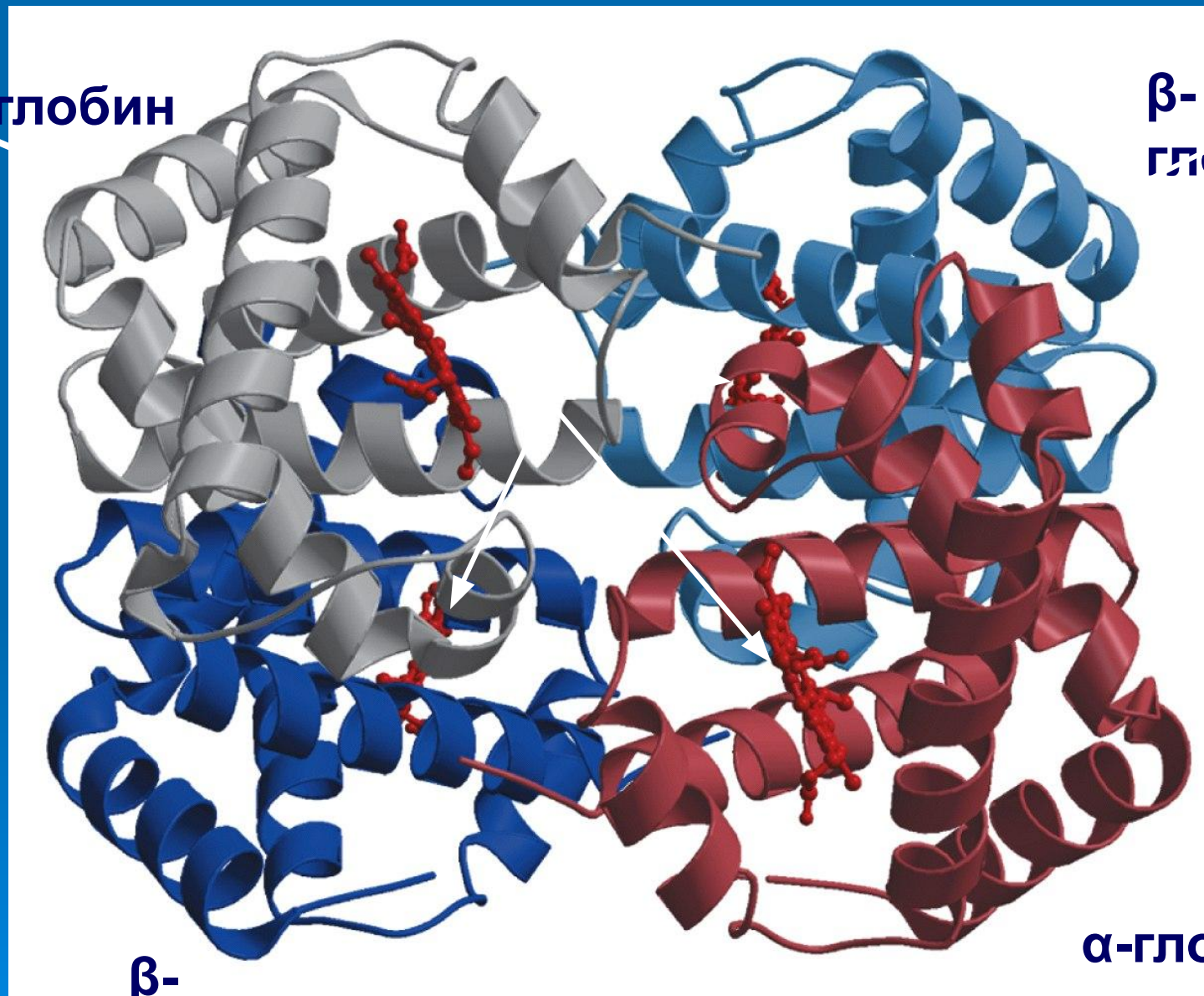
Анемия

- **Анемия** (греч. — 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
- Классификация основана на механизмах развития анемий как патологического процесса
- **Железодефицитные анемии** — связаны с дефицитом железа
- **Дисгемопозитические анемии** — анемии, связанные с нарушением кровообразования в красном костном мозге
- **Постгеморрагические анемии** — связанные с кровопотерей
- **Гемолитические анемии** — связанные с повышенным разрушением эритроцитов
- **В12 и фолиеводефицитные анемии** — связанные с дефицитом фолиевой кислоты и цианкобаламида, которые являются коферментами, необходимыми для синтеза гема
- **Анемии, связанные с мутациями белков, вовлеченных в транспорт кислорода**

Молекула гемоглобина (4 α -спирали)

α -глобин

β -
глобин

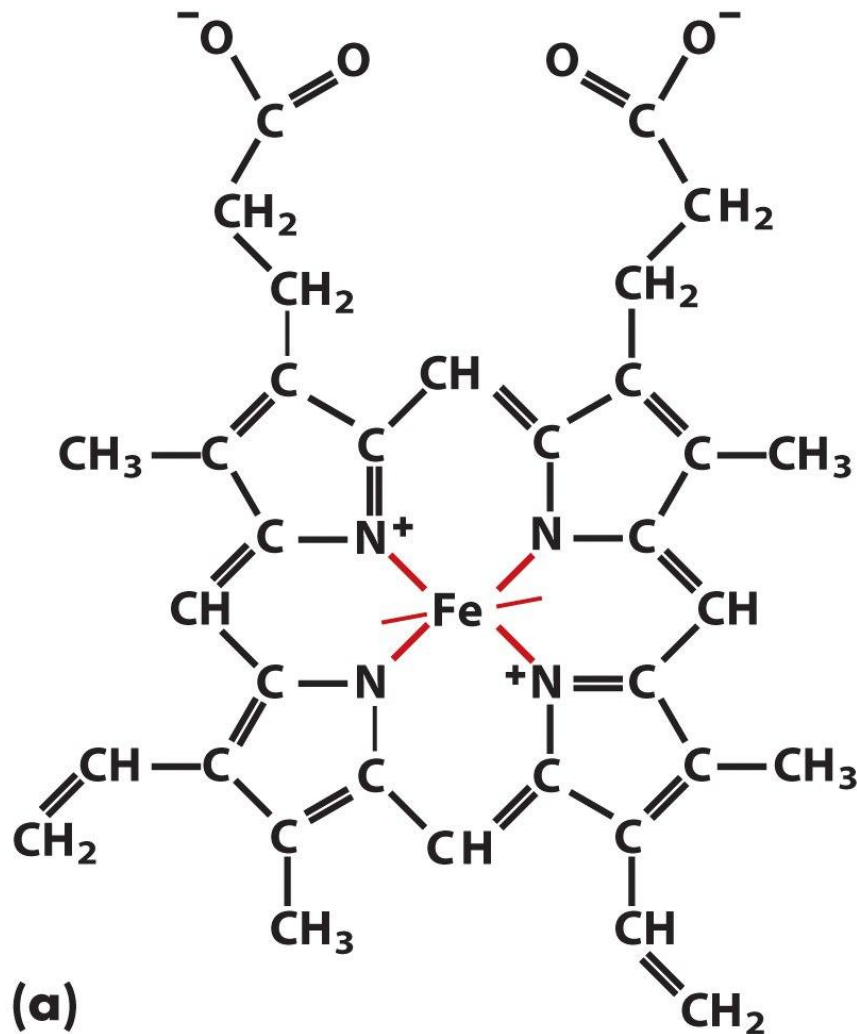


β -
глобин

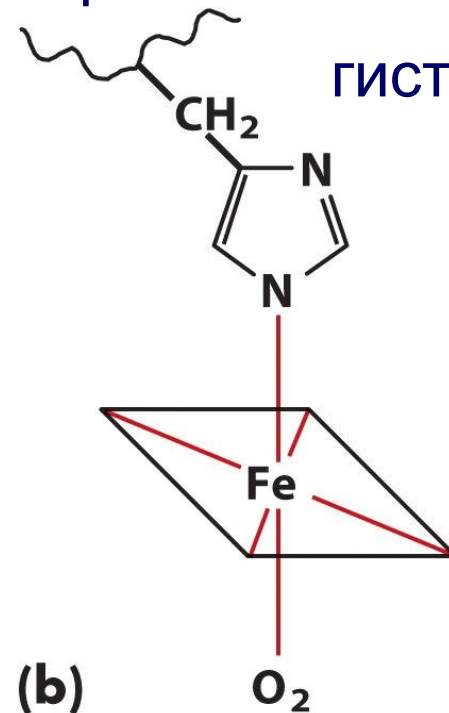
α -глобин

Молекула гема

Протопорфирин

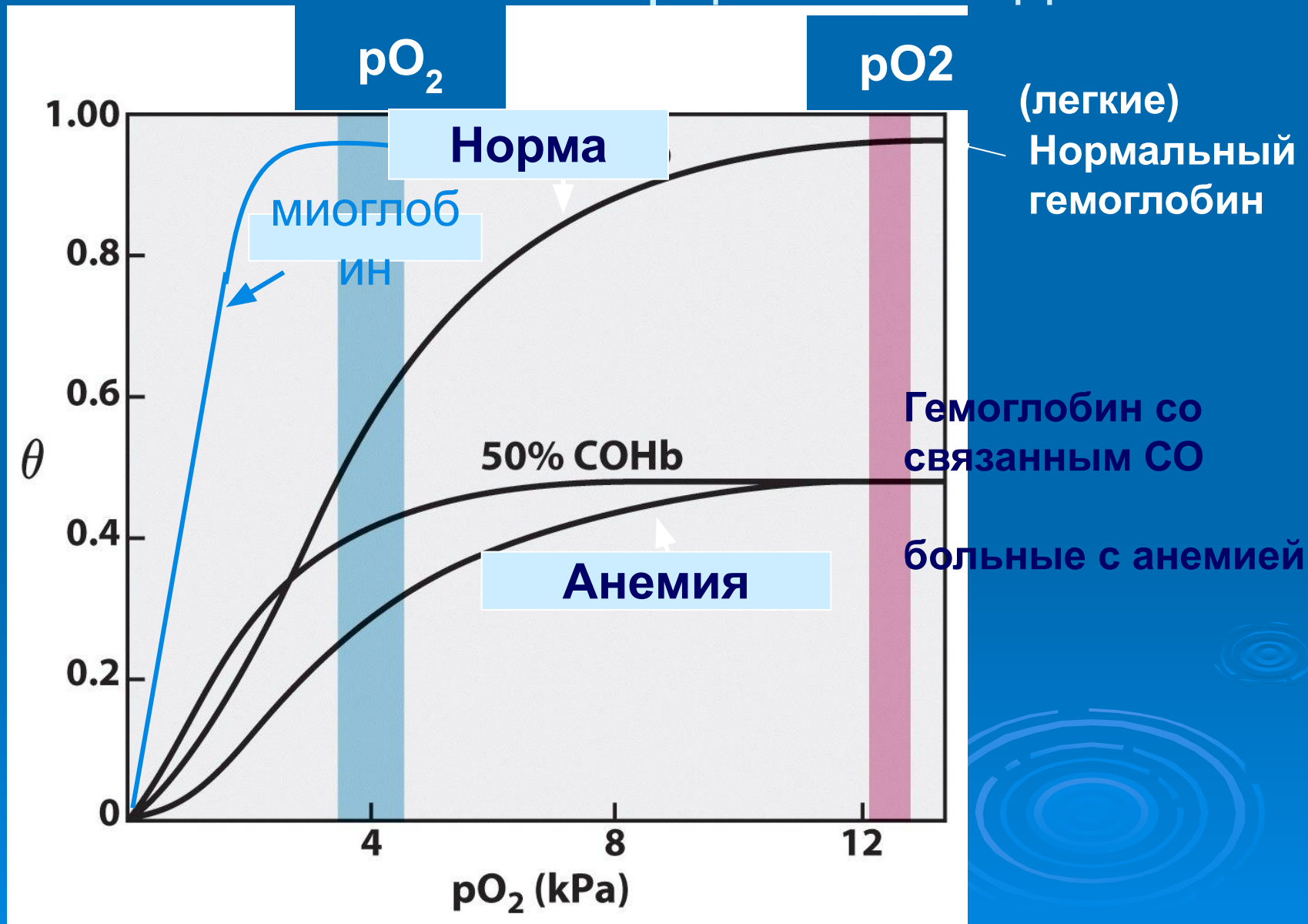


Атомы азота, связанные с Fe^{2+} координационными связями, предотвращают переход $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$. O_2 связывается с гемом обратимо.



гистидин глобина

Кривая, описывающая связывание кислорода в зависимости от его парциального давления



Транспорт железа



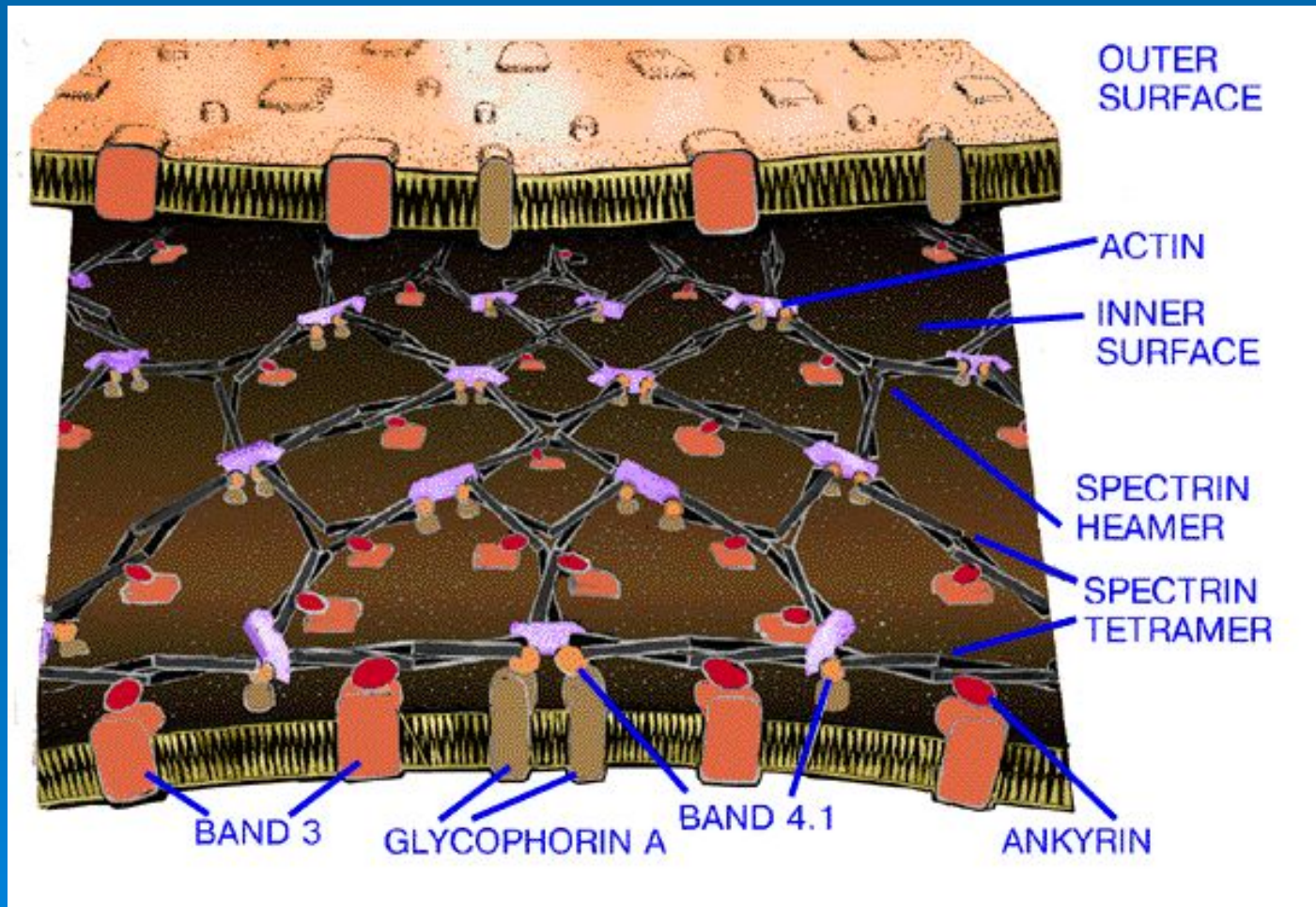
Ионы железа вовлечены в различные метаболические процессы: связывание и перенос кислорода, транспорт электронов, окислительно-восстановительные реакции, синтез ДНК и др. В свободной форме ионы железа токсичны, так как способны служить катализаторами в реакциях, приводящих к образованию свободных радикалов. 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.

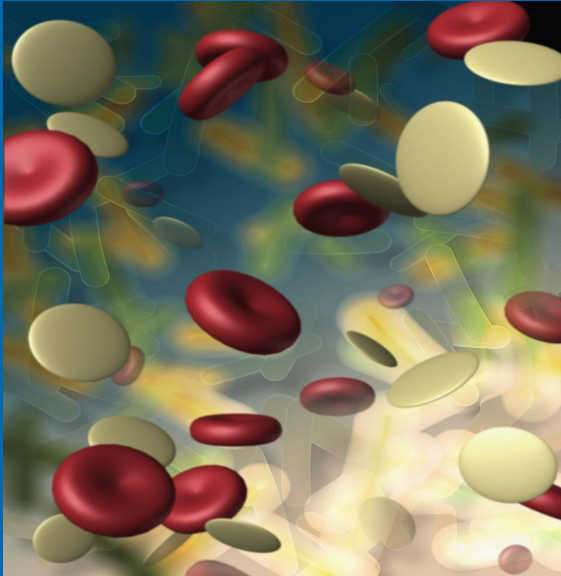
Структура трансферрина

Трансферрин –молекула, переносящая железо в крови. Отсутствие трансферрина (**атрансферринемия**), связанное с 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, фенотипически проявляющееся в изменении структуры белка и нарушении его способности к связыванию ионов железа

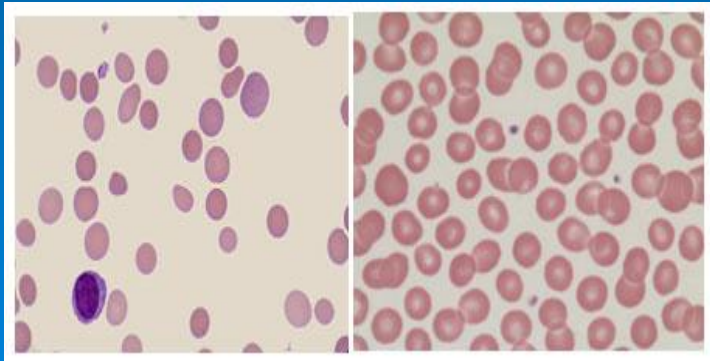
Цитоскелет эритроцита

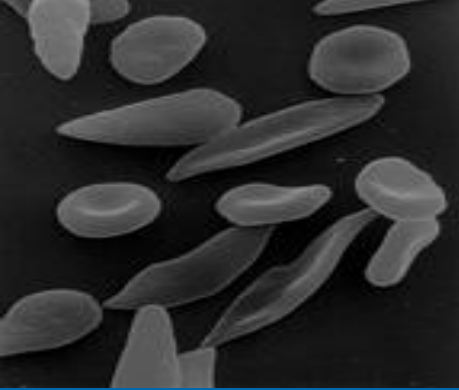


Анемия Минковского-Шоффара



- Для нормального функционирования эритроцита необходимо поддержание его нормальной формы, иначе эритроцит просто не пройдет через просвет капилляра. В поддержании двояковогнутой формы эритроцита участвует белок **спектрин**.
- При анемии Минковского-Шоффара имеется дефект синтеза данного белка. К тому же происходит нарушение работы Na,K-АТФазы, ввиду чего возникает повышенное поступление натрия и воды в клетку.
- Это приводит к тому, что 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 селезенки, 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**, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, имеют характерную серпообразную форму, за что эта болезнь и получила свое название.

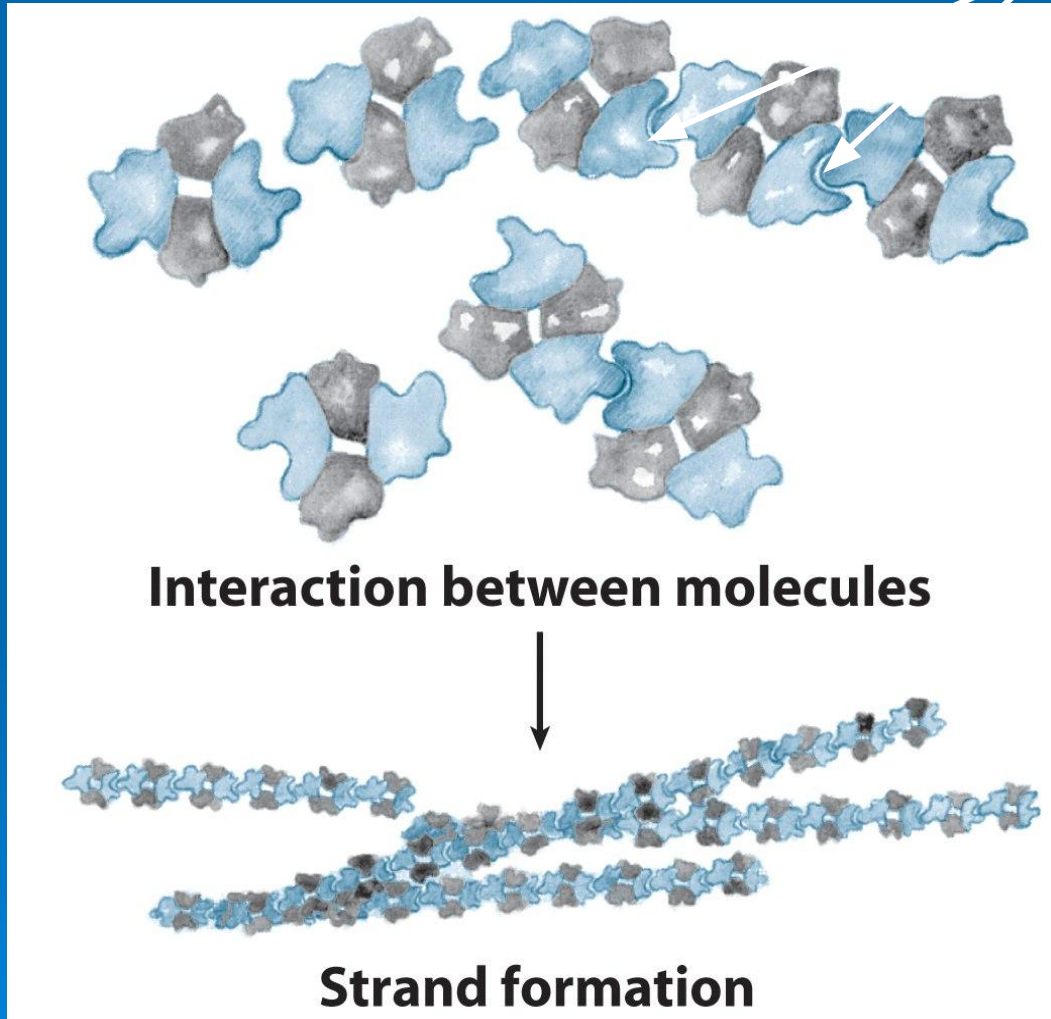
Заболевание вызвано мутацией гена HBB, вследствие чего синтезируется аномальный гемоглобин S, в его молекуле вместо глютаминовой кислоты в β -цепи находится валин. При гипоксии гемоглобин S полимеризуется и образует длинные тяжи, в результате чего эритроциты приобретают форму серпа.

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 A. 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.

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

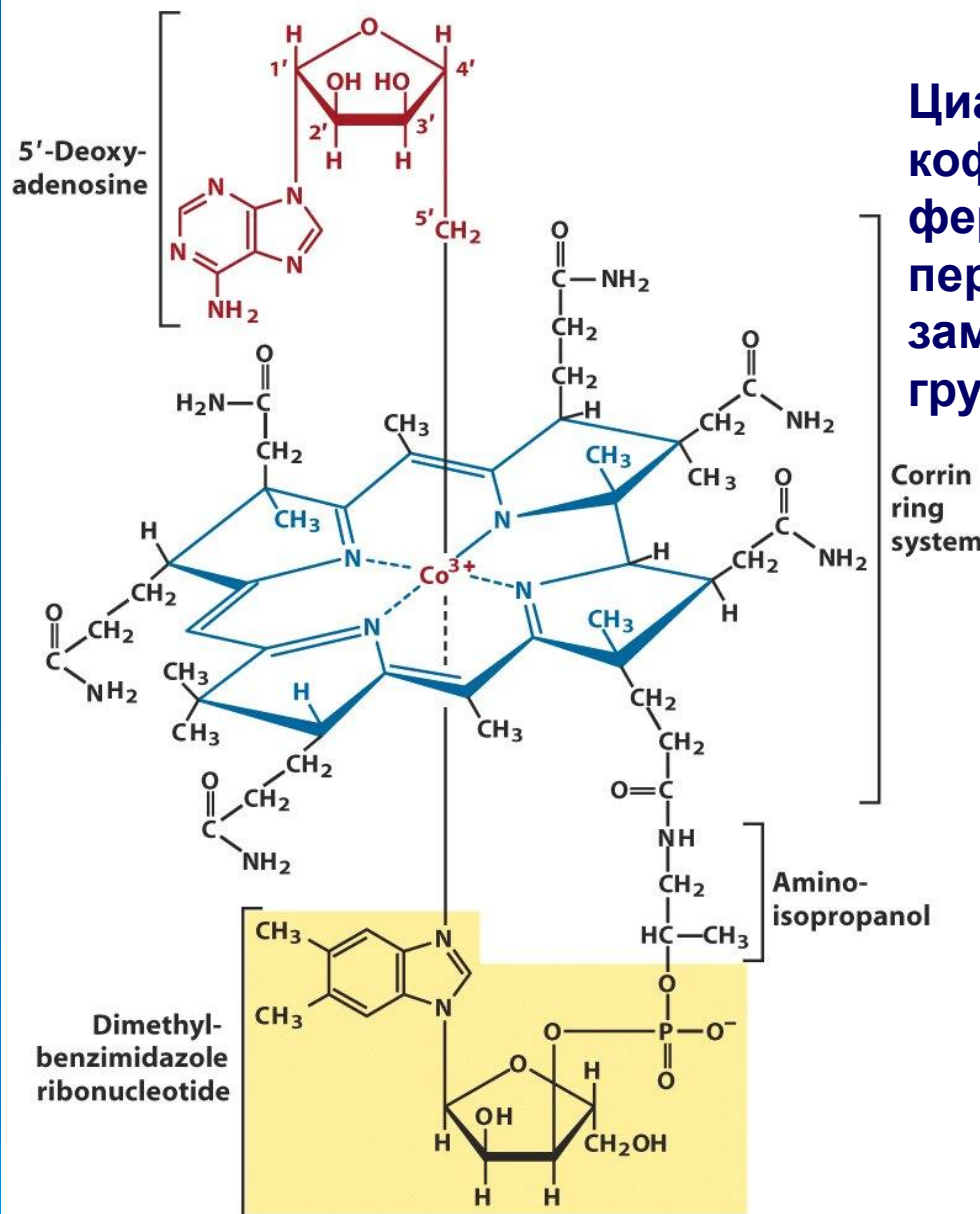
Серповидноклеточная анемия

Val-6 – точка гидрофобных контактов



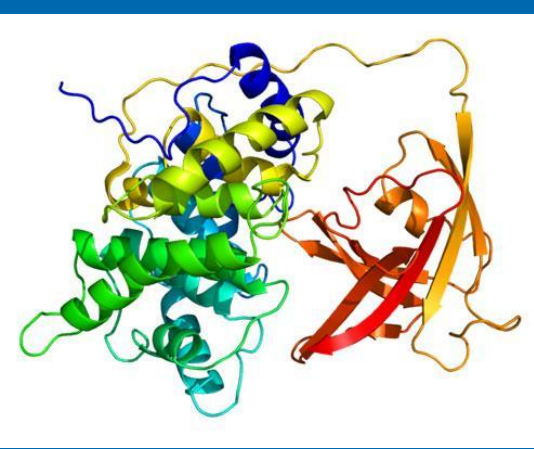
В S-гемоглобине происходит замена Glu на Val в 6 позиции двух β -цепей. После деоксигенации молекулы гемоглобина S взаимодействуют друг с другом, формируя фибриллы.

Цианкобаламид (витамин В₁₂)



Цианкобаламид является коферментом нескольких ферментов, осуществляющих перенос алкильных или замещенных алкильных группировок

Транспорт витамина В12 и внутренний фактор Кастла



- **Внутренний фактор Кастла** — белок, продуцируемый обкладочными клетками главных (фундальных) желёз слизистой оболочки дна и тела желудка. Это гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков с молекулярной массой 50 000–60 000. Основная функция внутреннего фактора Кастла — обеспечение всасывания витамина В12 (цианокобаламина), поступающего с пищей, что происходит в тонкой кишке. Комплекс витамина В12 и внутреннего фактора Кастла связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки средней и нижней части подвздошной кишки 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, по причине этого, развивается **анемия Аддисона - Бирмера** (прогрессирующая пернициозная анемия). Стимуляция секреции внутреннего фактора происходит под влиянием гистамина, гастрина и аналогов ацетилхолина (холиномиметиков), то есть тех же факторов, которые вызывают активацию секреции кислого желудочного сока.
- Антитела к внутреннему фактору Кастла, также как антитела к обкладочным клеткам, являются маркерами 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 другие участки молекулы внутреннего фактора Кастла, которые участвуют в прикреплении комплекса к рецепторам клеток подвздошной кишки; они способны взаимодействовать как со свободным внутренним фактором Кастла, так и с комплексом «витамин В12 + внутренний фактор»

Талассемия

- Талассемия – (одна из форм гемоглинопатий) - заболевание, наследуемое по рецессивному типу (дефектными могут 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 **гемоглином А2**, 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.

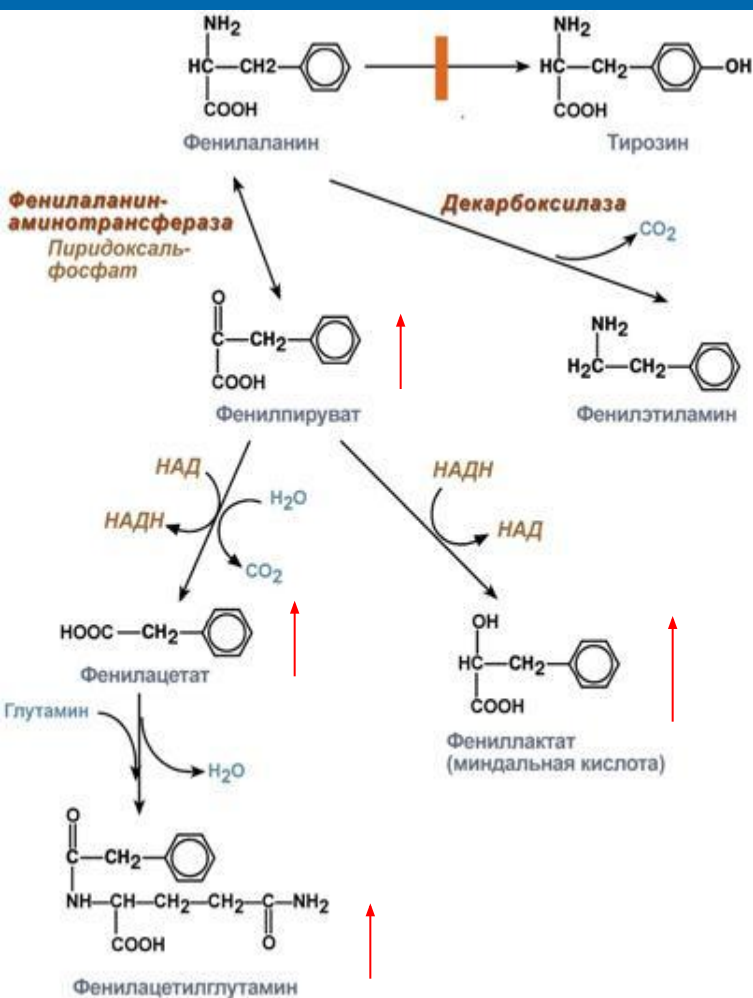
Ферментопатии

- 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 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 как последствие в более позднем возрасте.
- Встречаемость -1:10000, однако в некоторых популяциях значительно выше (Ирландия 1:4500; Турция 1:2600; в отдельных цыганских популяциях Словакии 1:40).

Фенилкетонурия (гиперфенилаланинемия)

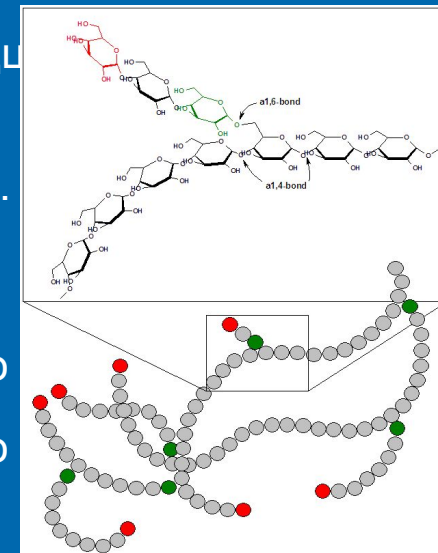
Впервые описана норвежским врачом *Иваром Фёллингом* в 1934 году, как заболевание, ассоциированное с задержкой умственного развития. Успешное лечение впервые было разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX 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, и в некоторых случаях гены ответственные за синтез кофермента тетрагидроптерина (злокачественная фенилкетонурия).



Гликогеновые болезни

- Гликогеновые болезни - группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит снижение или полное отсутствие активности ферментов, катализирующих синтез или распад гликогена.
- Гликогенозы обусловлены дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена и обеспечивающие его накопление в печени, сердце, скелетных мышцах, почках, легких и других органах.
- 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, вследствие чего в печени накапливается гликоген нормальной структуры.

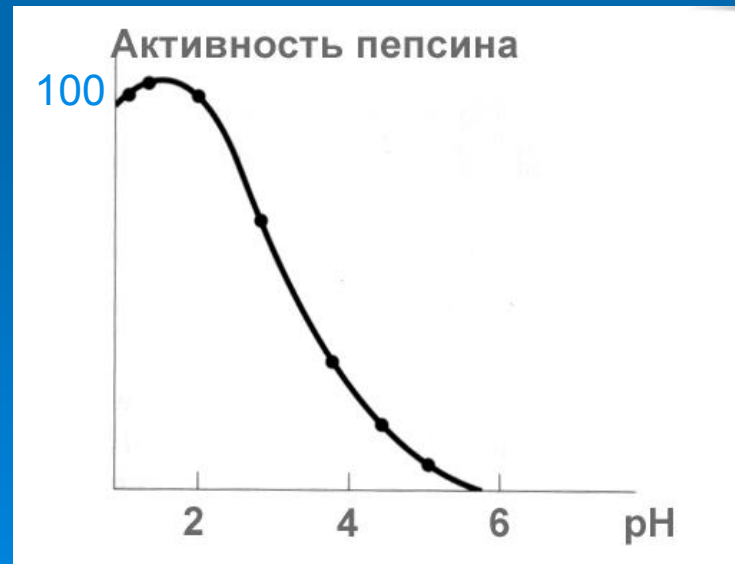


Лечение кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта

- 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)

Функции соляной кислоты в желудке ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

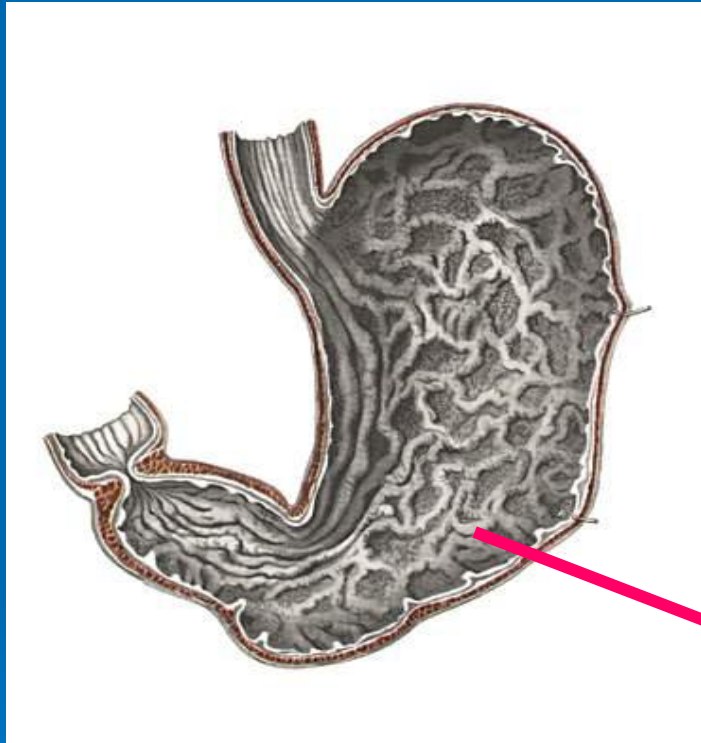
1. Предотвращает развитие микроорганизмов
2. Способствует денатурации белков
3. Активирует пептидазу пепсиноген



Почему для лечения кислотозависимых заболеваний необходимо подавить секрецию кислоты?

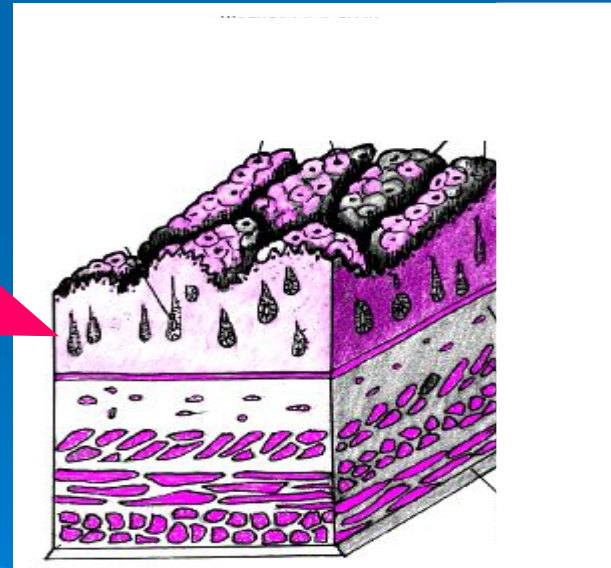
- Кислота – фактор агрессии для клеток эпителия, как желудка, так и пищевода
- Слабокислая среда (pH 3-4) оптимальна для размножения и развития *Helicobacter pylori*, микроорганизма, который является важным фактором, индуцирующим развитие язвы и рака желудка

Секреция соляной кислоты в желудке



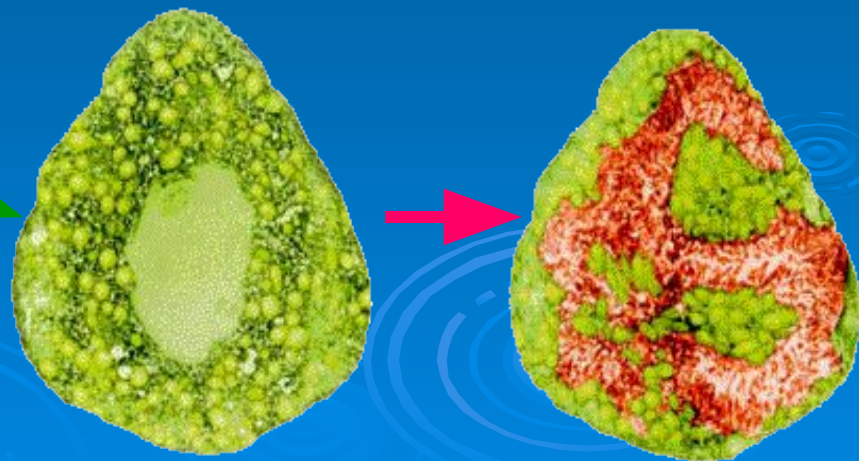
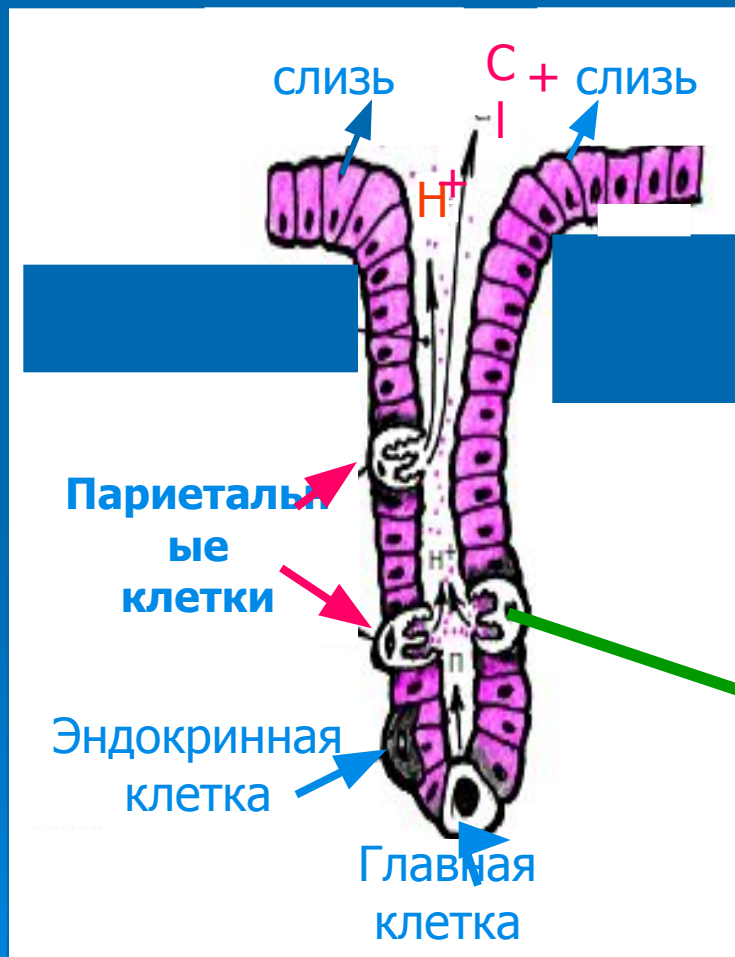
Секреция HCl необходима для:

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



Структура париетальных клеток в состоянии покоя

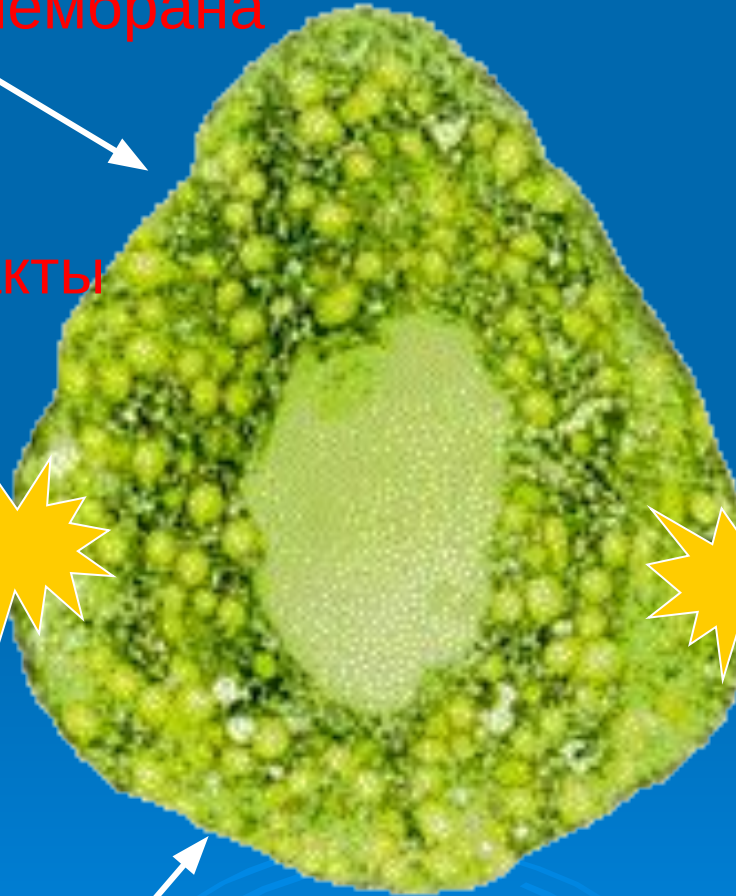
Апикальная мембрана

Полость железы

Прочные контакты

Прочное соединение с соседней эпителиальной клеткой

Базолатеральная мембрана



Изменение структуры париетальных клеток при активации секреции



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

Секреторные каналцы париетальных клеток

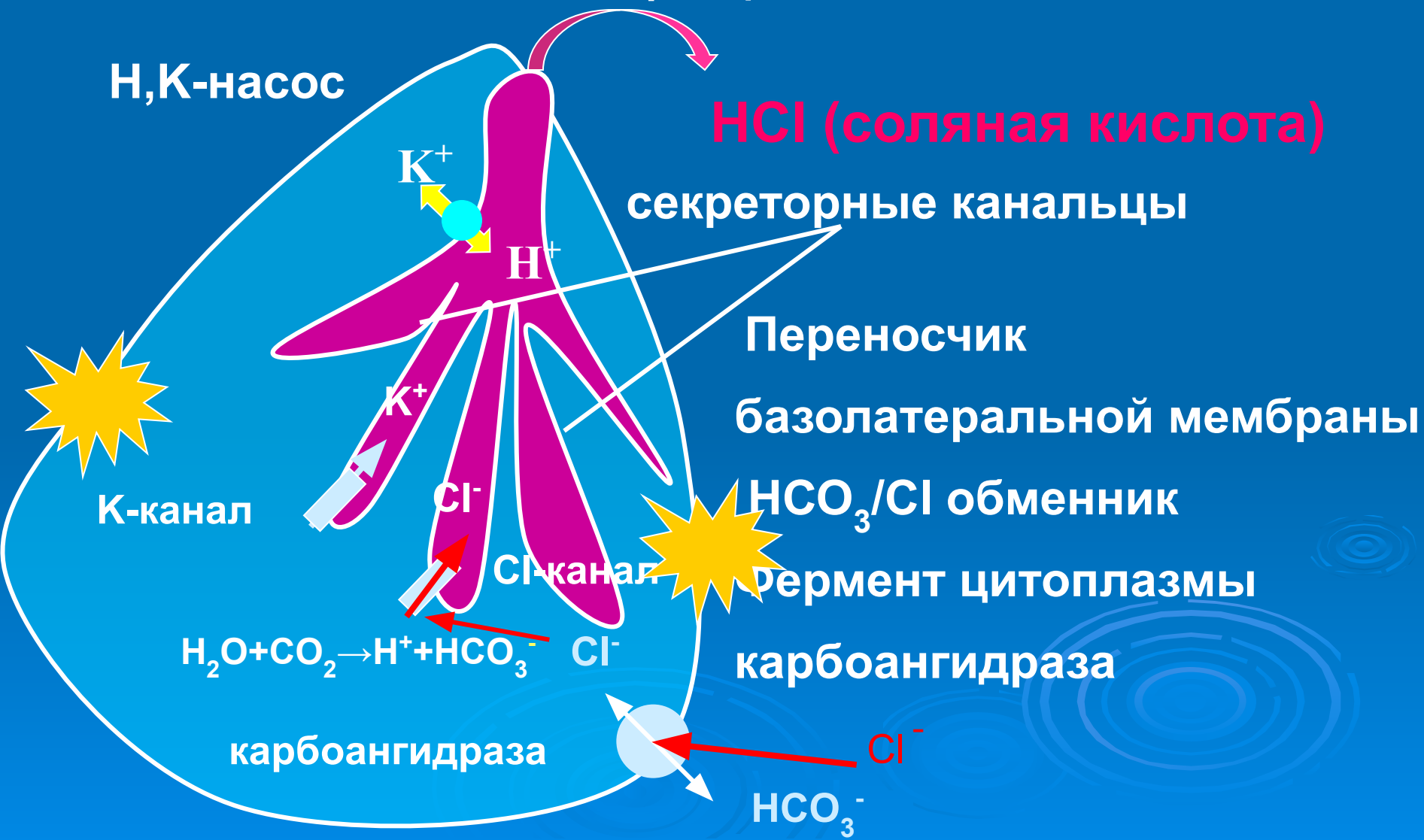


Микроворсинки канальца с молекулами протонного насоса, окрашенные зелеными флуоресцентными антителами

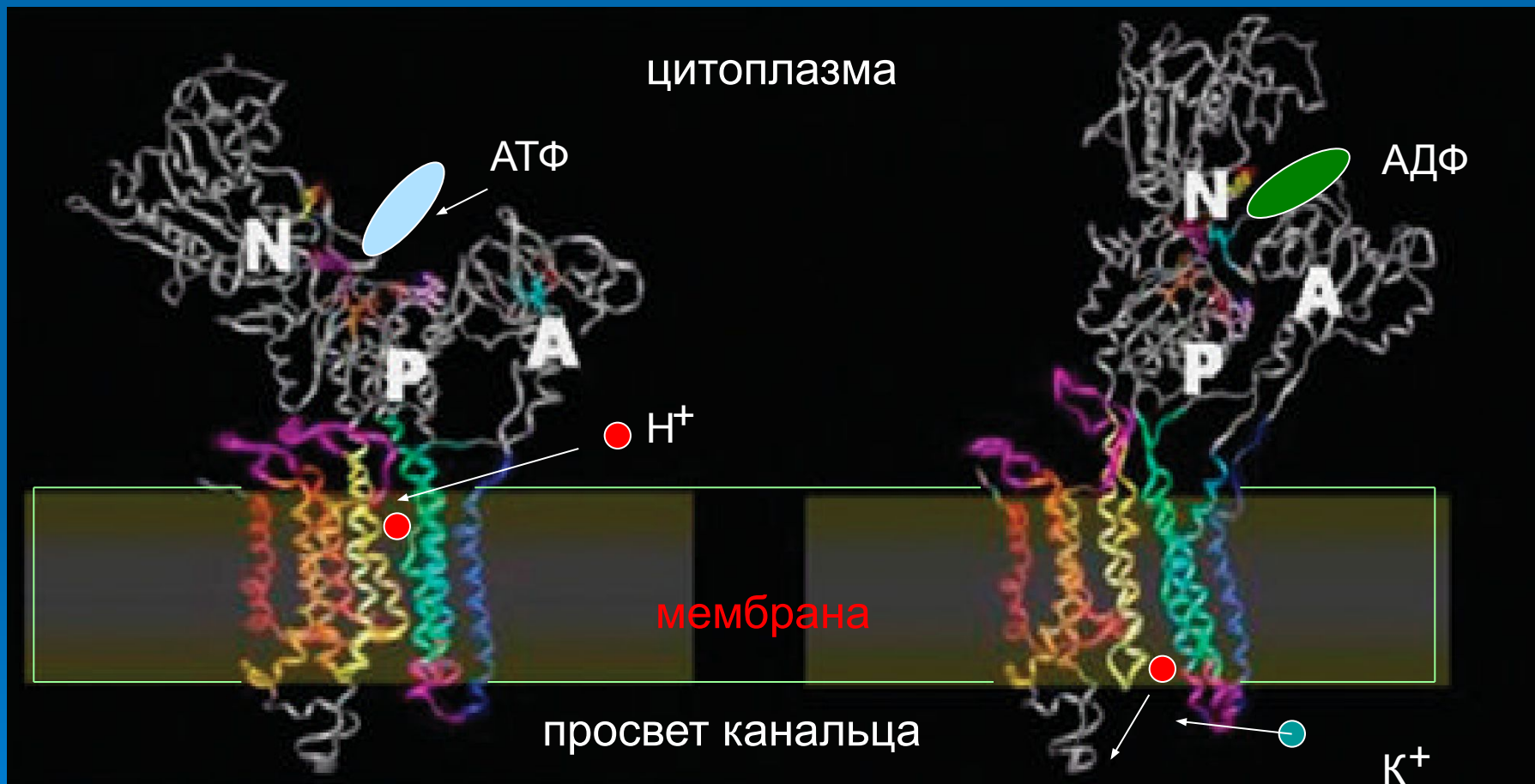
Белки апикальной мембраны, участвующие в секреции HCl



Белки базолатеральной мембраны, и цитоплазмы, участвующие в секреции HCl



Структура и функционирование протонного насоса



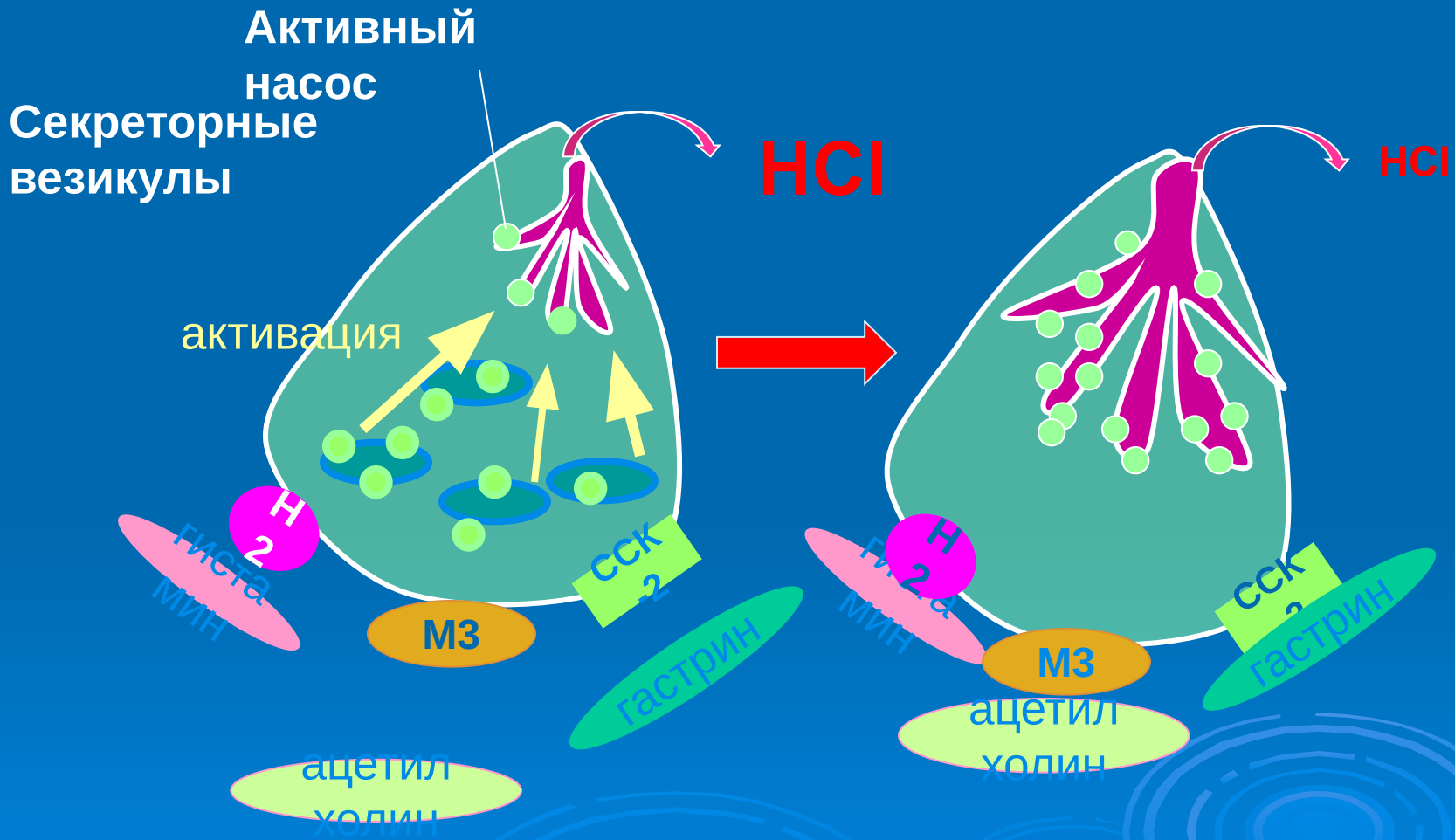
Каталитическая субъединица Н-насоса состоит из 1035 аминокислот. Белковая цепь 10 раз пересекает мембрану, образуя трансмембранную часть белка и цитоплазматическую часть. Трансмембранные части формируют канал и шлюзовую камеру, через которую проходят сначала Н⁺, а затем - К⁺

Активаторы секреции соляной кислоты

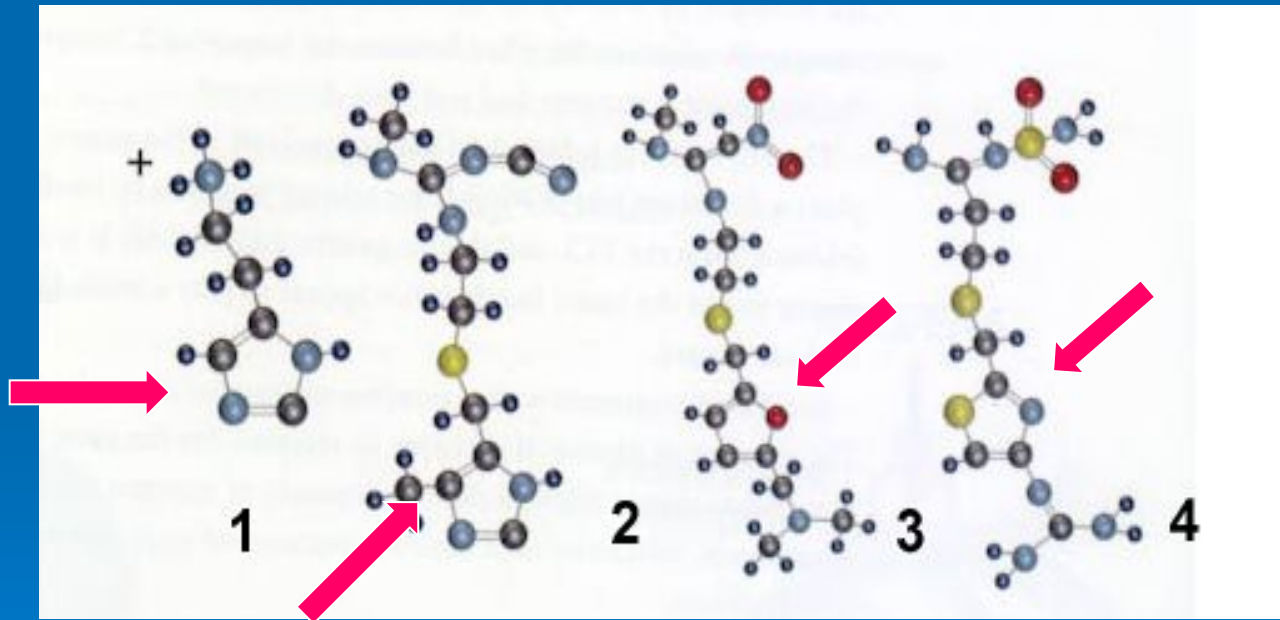
Пища



Рецепторы, обеспечивающие активацию секреции HCl



Блокаторы H2-рецепторов



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

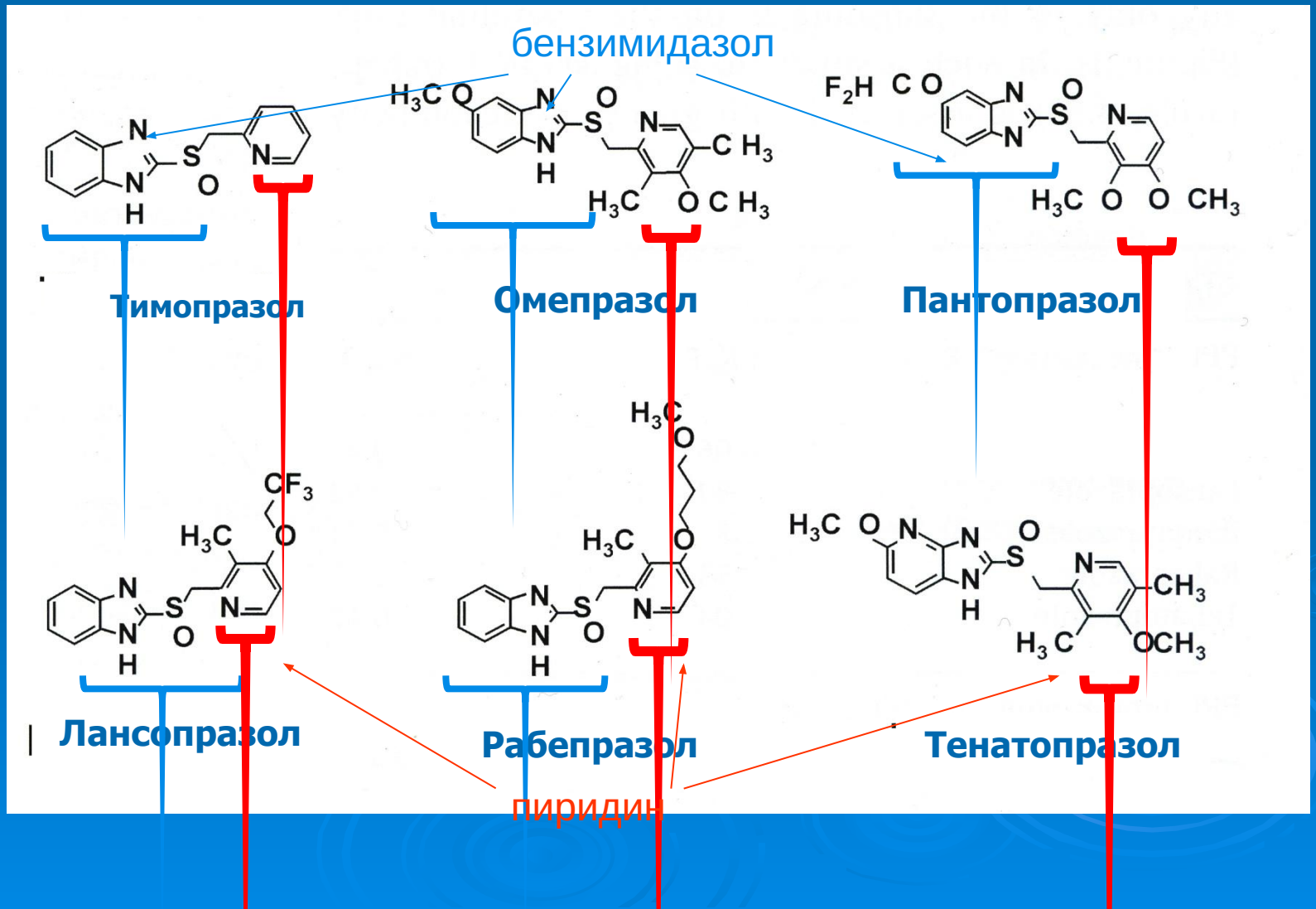
Стрелками отмечено имидазольное кольцо или его аналог

Недостатки блокаторов H₂-рецепторов

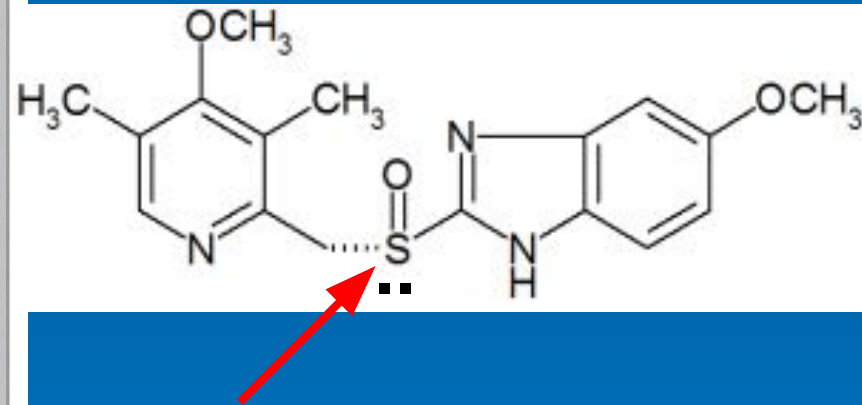
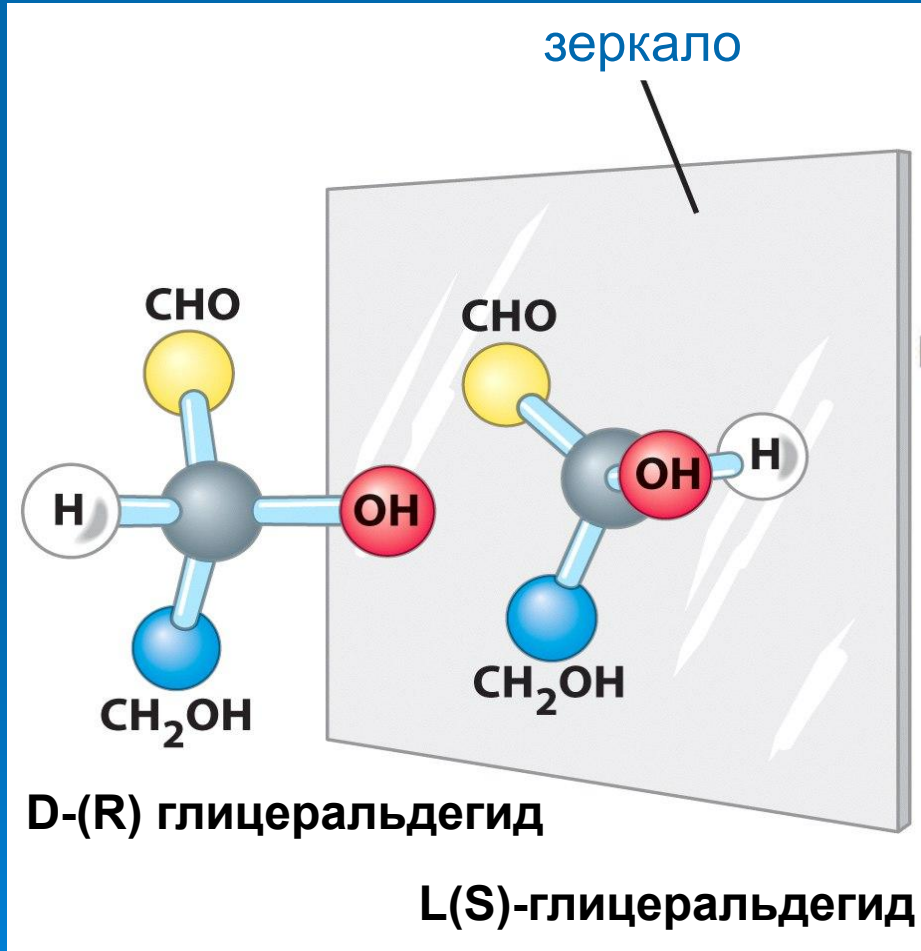
- Блокада только одного пути стимуляции секреции
- Обратимость связывания: нестабильность эффекта
- Формирование толерантности*
- Синдром отмены (рикошетная вспышка)*

* Связано с увеличением синтеза рецепторов

Семейство замещенных бензимидазолов



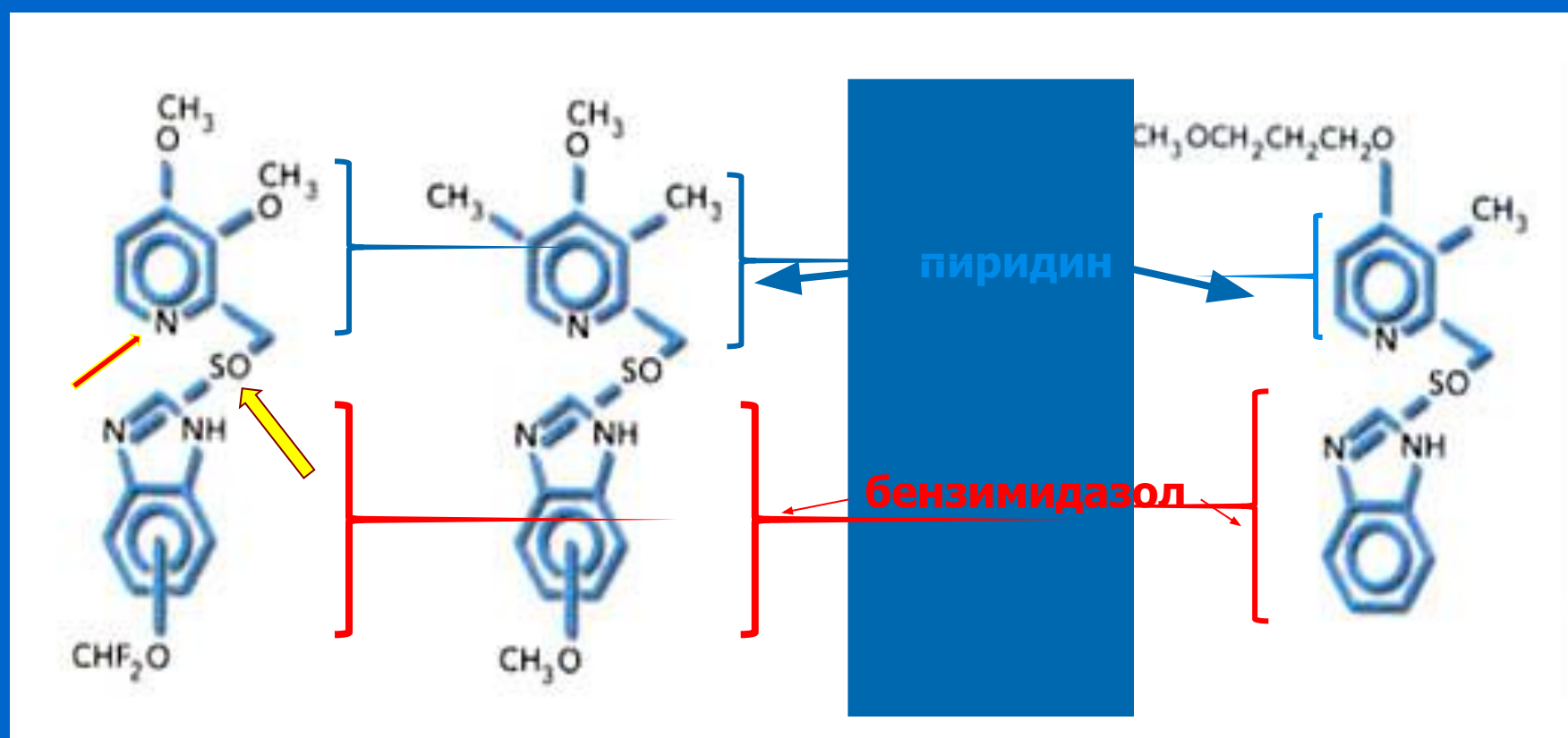
Эзомепразол – (S-энантиомер) чистый оптический изомер омепразола



Эзомепразол – S-энантиомер
(L-энантиомер)

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

Основные структурные компоненты замещенных бензимидазолов

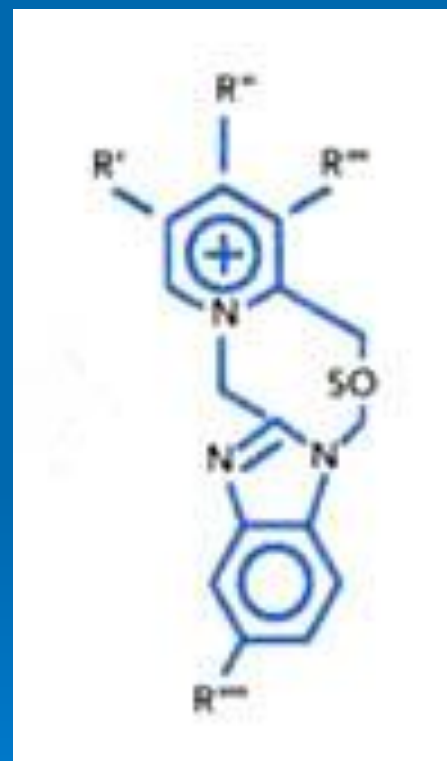
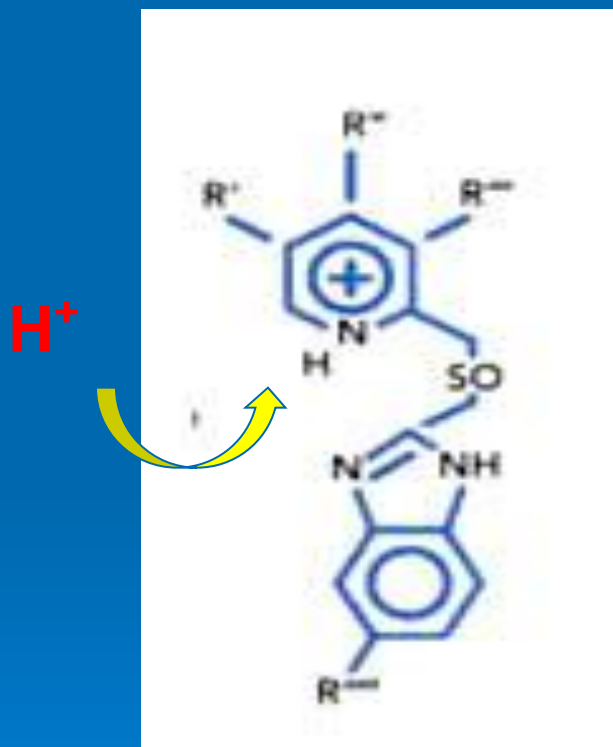


Пантопразол
(контролок)

Омепразол
Эзомепразол (нексиум)

Рабепразол
(париет)

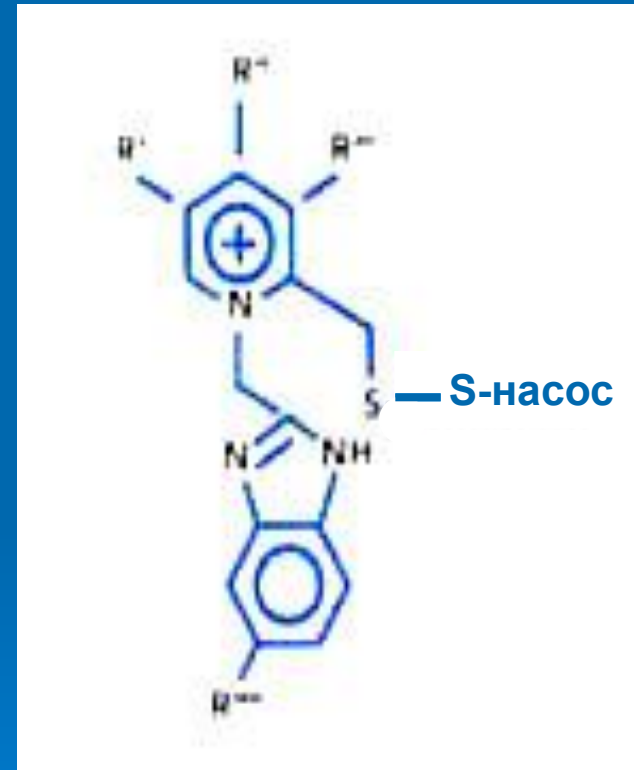
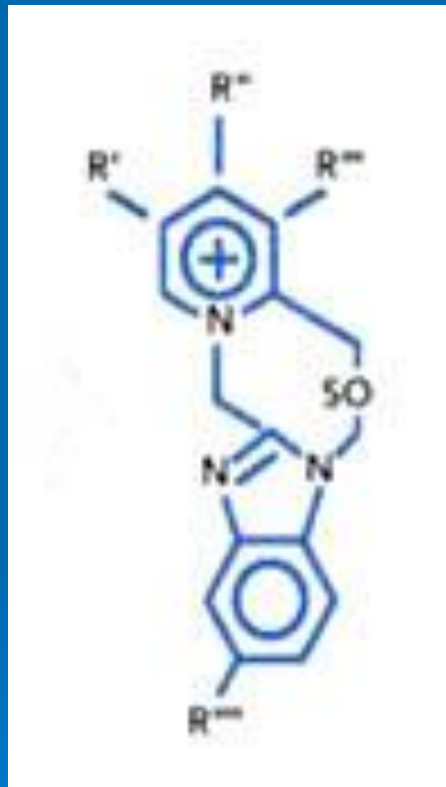
Связывание протона в кислой среде приводит к изменению структуры замещенных бензимидазолов



1. Протонирование (делает молекулу заряженной и индуцирует циклизацию)

2. Циклизация (устраняет хиральность атома S)

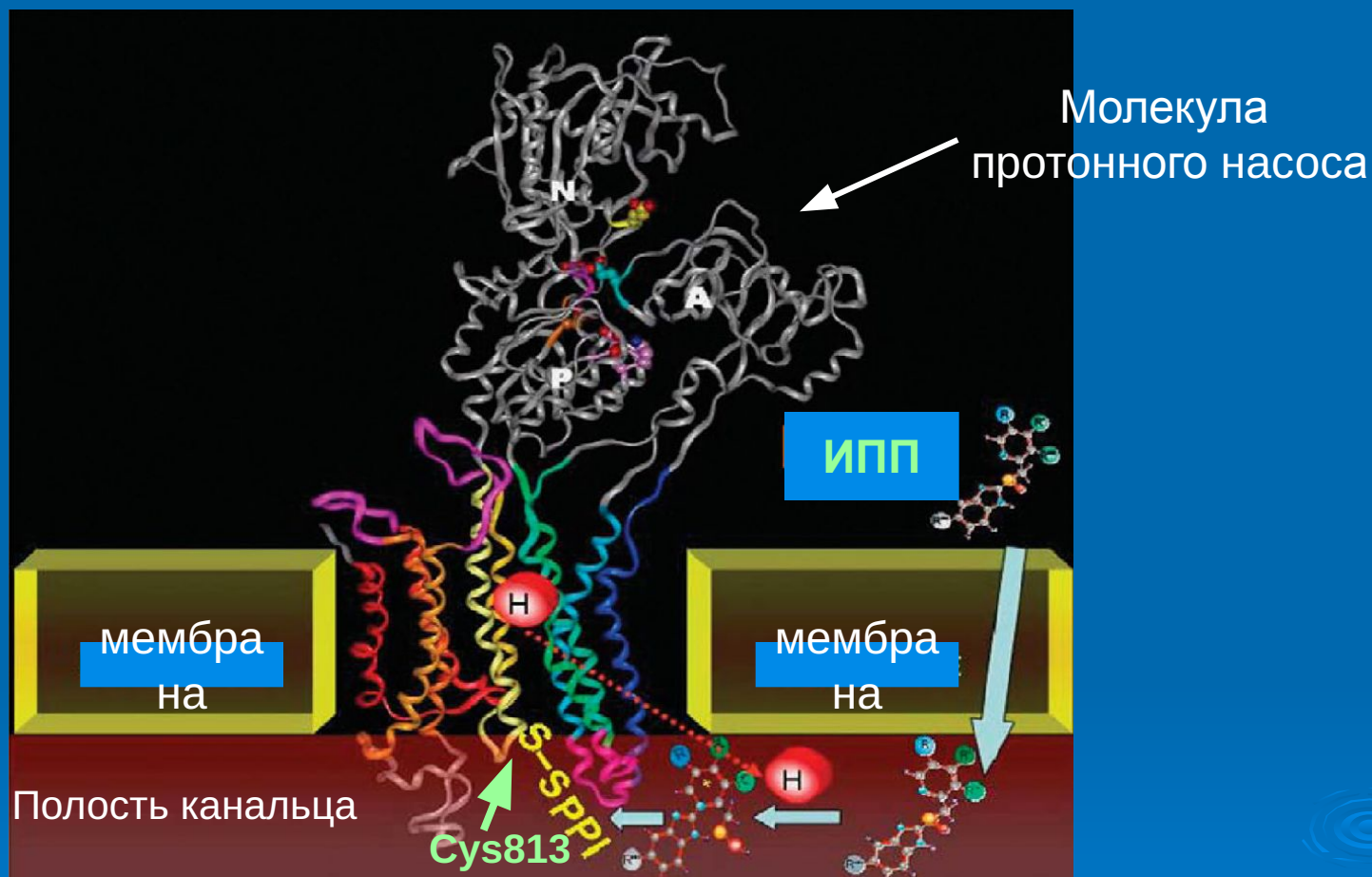
Химические превращение замещенных бензимидазолов в кислой среде



2. Циклизация (увеличивает
реакционную способность атома S)

3. Модификация SH-групп
белков протонного насоса

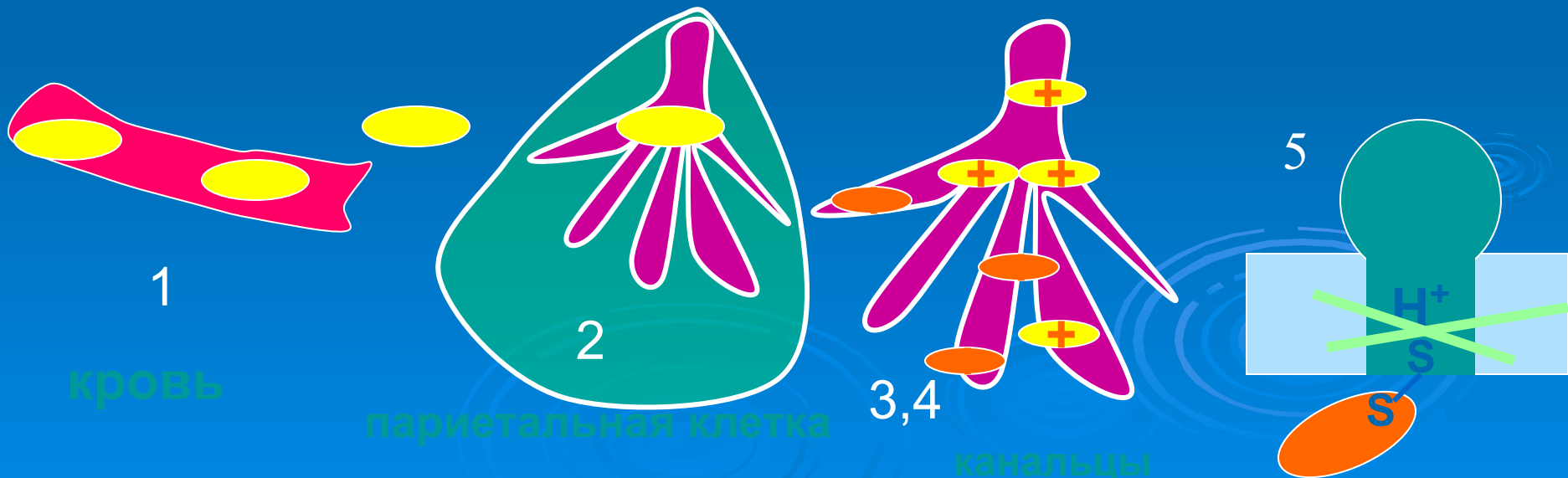
Ингибиторы протонного насоса



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

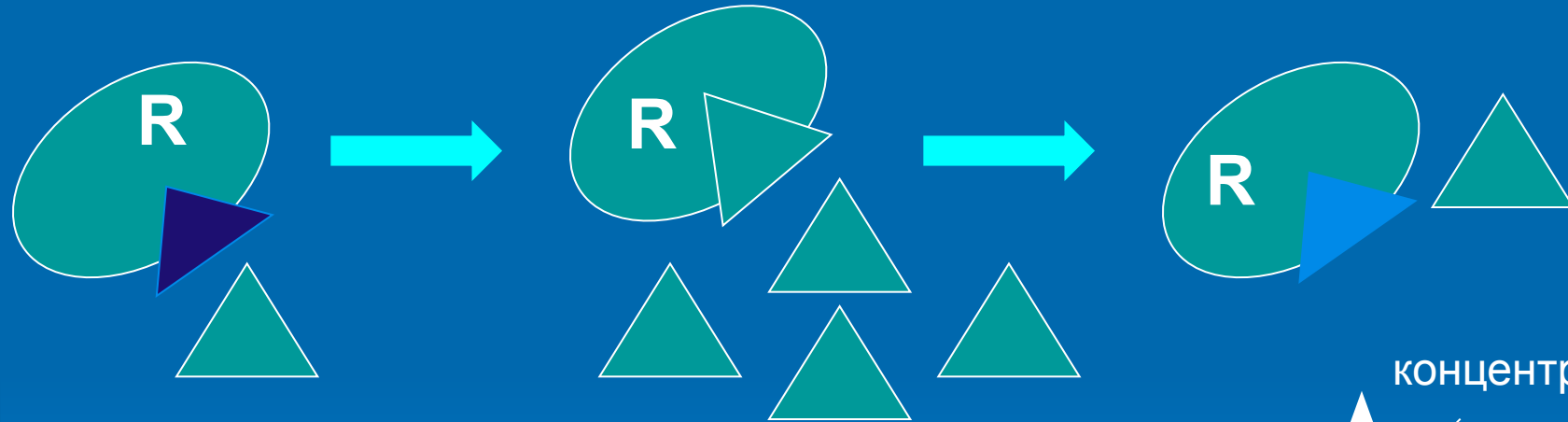
1. Всасывание в тонком кишечнике, попадание в кровь
2. Прохождение в незаряженном виде через мембраны париетальной клетки в секреторные каналы
3. Протонирование и концентрирование в каналах
4. Внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида)
5. Образование ковалентной S-S-связи 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.

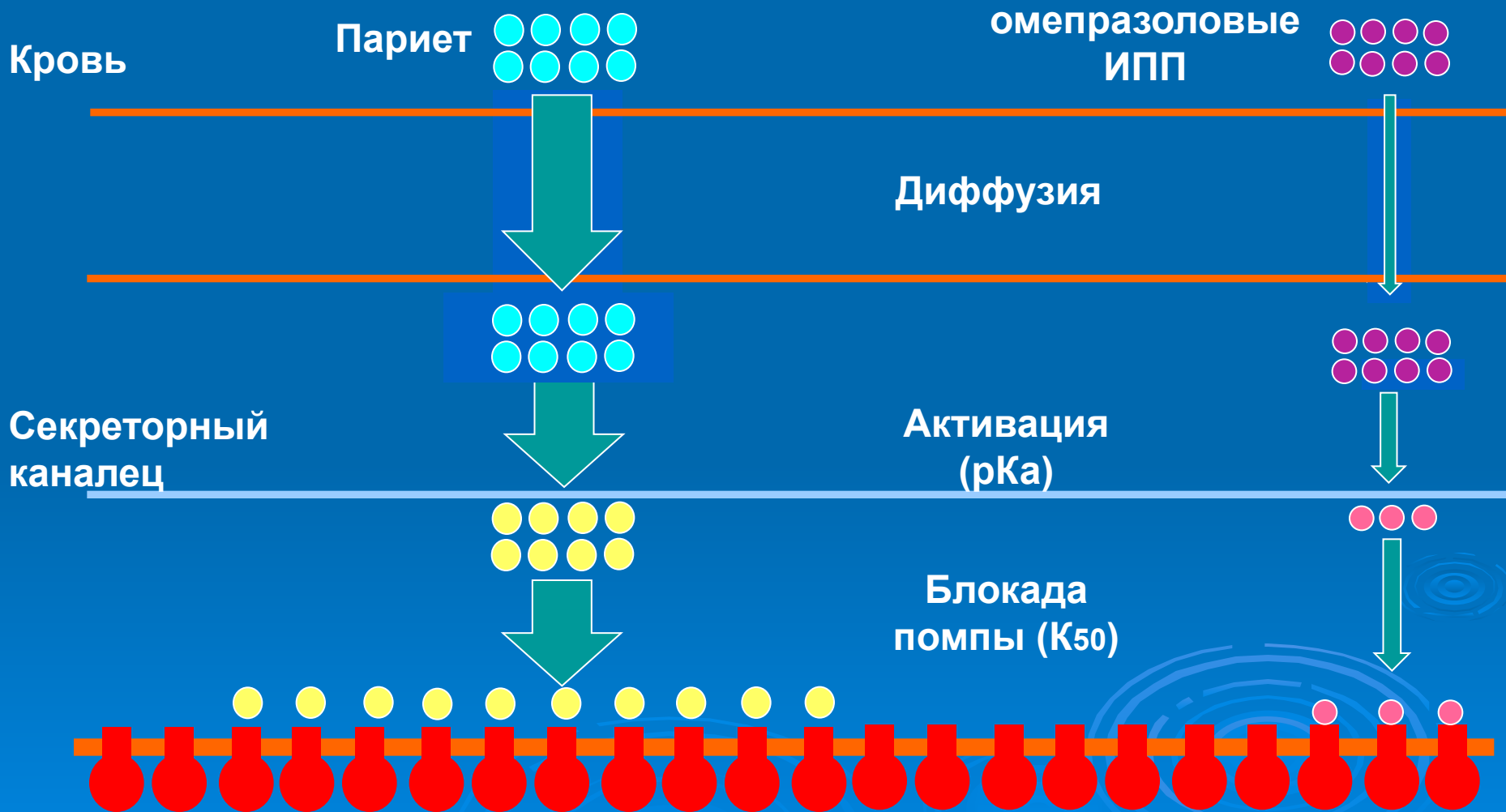
От чего зависит параметр 1 AUC?



Структура растворимой оксидазы (цитохрома P-450) из *P. putida*

При одной и той же дозировке препарата параметр 1 (AUC) зависит от активности изоформы оксидазы (цитохрома P-450, CYP), обеспечивающей окисление, а значит и последующее выведение из организма определенного гидрофобного соединения (в данном случае сульфенамида). Существует несколько изоформ P-450, обеспечивающих выведение из организма 90% лекарственных препаратов. Это CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4. Модификация ИПП осуществляется двумя изоформами CYP 2C19 и CYP 3A4.

Механизм действия ингибиторов протонного насоса





Хеликобактер пилори и его роль в возникновении заболеваний желудка

- ▣ ***Helicobacter pylori*** (хэ́ликоба́ктер пилóри, более правильная транскрипция — гéликоба́ктер пилóри) — 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 микроба 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 чего 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 признаки гастрита 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 двенадцатиперстной кишки
- В 2005 году В 2005 году первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен В 2005 году первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл В 2005 году первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине

Ульцерогенные и канцерогенные штаммы *H. pylori*

- Геном штамма «26695» *H. pylori* представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 пар оснований, и содержит 1630 генов, из которых 1576 кодируют. 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 улучшить наше понимание патогенеза гастритов и язвенной болезни желудка, 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» (общую последовательность генов, имеющих отношение к вирулентности и патогенности хеликобактера) длиной около 40 Кб, так называемый *Cag*. Этот участок содержит более 40 генов. Он обычно отсутствует у штаммов, которые выделены от людей, являющихся бессимптомными носителями *H. pylori*.
- Ген *sagA* кодирует один из важнейших белков вирулентности *H. pylori*. Штаммы, имеющие ген *sagA* ассоциированы со способностью вызывать тяжёлые формы язвы желудка. Ген *sagA* кодирует белок длиной 1186 аминокислотных остатков. Этот белок транспортируется внутрь клеток, где он нарушает нормальное функционирование цитоскелета. Остров патогенности *Cag* состоит из примерно 30 генов, кодирующих сложную систему секреции типа IV.
- После адгезии *H. pylori* на клетках эпителия желудка, *sagA* впрыскивается в клетку посредством системы секреции типа IV. Белок *sagA* фосфолируется 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 может влиять на течение патологического процесса.

Лечение язвы желудка

- Антибиотики
- Ингибиторы протонного насоса

ПОЧЕМУ нужно использовать сочетание двух лекарств?

Антибиотики действуют против делящихся бактерий, ингибируя их рост и размножение. В кислой среде желудка бактерии не размножаются. Ингибиторы протонного насоса снижают кислотность в желудке, что способствует размножению бактерий

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?

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
- Цель проекта Микробиом человека - охарактеризовать все микробы, присутствующие в организме человека, для чего ученые взяли 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 22000 генов, кодирующих белки, обеспечивающие метаболизм человека, 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 развитием связи между микробиомом и его хозяином
-