

УДК 57.047:616.33 – 006.03/04

**HELICOBACTER PYLORI-HERPESVIRIDAE АССОЦІАЦІЇ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗЕ
НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ**

**Чернявский В.И., Бирюкова С.В., Мартынов А.В., Смелянская М.В.,
Беляевская С.Ю., Перемот С.Д., Криворучко И.А., Романова М.В.
Радченко А.А., Сейдаметов Р.Р.**

Институт микробиологии и иммунологии им.И.И.Мечникова АМН Украины

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины

Институт медицинской радиологии им.С.П.Григорьева АМН Украины

Желудочно-кишечный тракт здорового человека представляет собой сбалансированную бактериальную экосистему, в которой желудок благодаря своей кислой среде занимает особое место, препятствуя развитию микробной флоры. Однако при определенных условиях слизистую оболочку желудка могут колонизировать как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Изменение нормальной микрофлоры желудка, определяется термином "синдром избыточной колонизации" [1], который означает несвойственную данному органу колонизацию бактериальными популяциями, аналогичными микрофлоре тонкой и толстой кишки. Такое изменение может регистрироваться при различной гастродуоденальной патологии, однако не играющей сколько-нибудь существенной этиологической роли. Описанный J.Warren и B.Marshall [2] первоначально как *Campylobacter pylori*, а затем, ввиду наличия существенных культуральных особенностей, выделенный в самостоятельный род *Helicobacter pylori* (HP), изменил наши представления о роли микробных патогенов в гастродуоденальной патологии.

Новое название отражает характерные особенности этого микроорганизма: helical - спиралевидную форму бактерий *in vivo*, bacter- палочковидную форму *in vitro* и *pylori* -тропизм к пилорантральному отделу желудка. Несмотря на сохраняющийся скептицизм ряда исследователей, роль этого микроорганизма в развитии некоторых форм хронического гастрита, язвенной болезни и, возможно, MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка, обусловил всеобщий интерес к этому микроорганизму. Естественной средой обитания HP является слизистая оболочка желудка и связано это, по-видимому, с его своеобразным строением и продукцией целого ряда биологически активных веществ. Бактериальная клетка окружена слоем геля - гликокаликсом, служащим своеобразным депо для уреазы - фермента, синтезируемого HP и играющего определяющую роль в защите микроорганизма от неблагоприятного влияния кислого желудочного содержимого. Защитный механизм этого фермента состоит в разрушении проникающей в просвет желудка из сосудистого русла мочевины и образующийся углекислый газ и аммиак нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока и создают локальную среду с pH 7, 0, благоприятную для жизнедеятельности микроорганизма [3]. Благодаря продукции целого ряда других ферментов: щелочной фосфатазы, супероксиддисмутазы, каталазы, муциназы HP способен преодолевать защитные барьеры желудка, адгезироваться клетками желудочного эпителия, колонизировать слизистую и вызывать развитие хронического патологического процесса. Следует отметить, что действие продуцируемых микроорганизмом ферментов направлено на определенные мишени, например, кроме упомянутой уреазы, фермент муциназа разрушает муцин, содержащийся в желудочной слизи, следствием чего является снижение ее вязкости, уменьшение гидрофобных свойств [4]. Благодаря изменению

свойств слизи и высокой подвижности микроорганизм из просвета желудка проникает через защитный слой и адгезируется на эпителиальных клетках. Этому процессу способствует еще один фермент, бактериальная фосфолипаза, которая не только повреждает фосфолипидный слой клеточной оболочки, но и приводит к экспрессии на ее поверхности рецепторов адгезии [5]. Последующая адгезия НР к ламинину базальной мембраны слизистой оболочки вызывает ее оголение и агрессивная среда индуцирует образование эрозивного и/или язвенного дефекта [6]. Однако имеются сведения и о том, что ультраструктурные изменения поверхности эпителия наблюдаются также и при отсутствии непосредственного контакта с НР [7], что указывает на своеобразное «дистантное» действие этих микроорганизмов на эпителиоциты. Следует подчеркнуть, что только на поверхности слизиобразующих клеток цилиндрического эпителия имеются рецепторы для адгезии НР, при этом только около 10% присутствующих в желудке микробных клеток находятся в адгезивном состоянии [8], но и этого достаточно для развития воспалительного процесса. Вместе с тем, этого, по видимому, недостаточно для образования язвенного дефекта. В этом процессе должны участвовать и другие факторы вирулентности. В частности, повреждению слизистой способствует ряд патогенных генетических детерминант микроорганизма [9], одни из которых позволяют возбудителю персистировать на слизистой оболочке (подвижность, адаптивные энзимы, влияние на иммунные механизмы защиты), другие - способствуют нарушению физиологических процессов в желудке (индукция воспаления слизистой, разрушение слизистого барьера, изменение гастрин-кислотного гомеостаза). Известно также, что миелопероксидаза и метаболиты активированных лейкоцитов способны вызывать деструктивные изменения эпителия, приводящие к повреждению эндотелия сосудов с последующим нарушением трофики желудка [10]. Активация факторов агрегации тромбоцитов может приводить к образованию пристеночных тромбов с последующим развитием ишемии слизистой оболочки, что может способствовать образованию язвенного дефекта, а через поврежденные участки слизистой увеличивается обратный ток ионов водорода, усиливая ее изъязвление [11]. В этой зоне отмечается и недостаточное кровоснабжение, что препятствует заживлению и способствует хронизации процесса. Механизм возникновения язвы двенадцатиперстной кишки также связан с колонизацией НР антрального отдела желудка, гиперсекрецией соляной кислоты и усилением моторики желудка, что способствует выбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Это, в свою очередь, может сопровождаться желудочной метаплазией эпителия кишки и появлением клеток с рецепторами для НР. Подтверждением этому служит высокая обсемененность патогеном луковицы 12-перстной кишки, показанная многими исследователями.

Чрезвычайно важным механизмом, обеспечивающим гомеостаз, является соотношение между уровнем пролиферирующих клеток и их гибелью, что определяет, в конечном итоге, жизнеспособность организма. Нормальное состояние слизистой оболочки обеспечивается оптимальным соотношением процессов пролиферации и гибели клеток, причем регенерация как физиологическая, так и репаративная (при НР - ассоциированных заболеваниях) определяется именно этим соотношением, а гибель клеток, в первую очередь, путем апоптоза. Термин "апоптоз" был впервые введен R.Кегг с соав. в 1972 г. [12] для обозначения особого вида клеточной смерти. В настоящее время особенности изменения клеток при апоптозе изучены достаточно детально. Это морфологические и биохимические аспекты, причем последние, охватывающие ядро, цитоплазму и клеточную мембрану, характерны практически для всех видов апоптоза и могут служить его маркерами [13]. Определяющую роль в развитии апоптоза играет "дикий" (wild) тип гена - онкосупрессор wt p53 и кодируемый им протеин p53. Последний блокирует клеточный цикл на границе G 41 0-S-фаз и тем самым ингибирует дальнейшую репликацию поврежденной ДНК, создает условия для репарации ее измененного участка. Блокада митоза в точке перехода G 41- 0фазы в S-фазу является решающей в процессе ре-

лизации программы апоптоза, запускаемой wt p53. Если репарация не наступает, то индуцируются механизмы, обеспечивающие уничтожение такой клетки с мутантной ДНК, т.е. включается генетическая программа клеточной смерти. Но если апоптоз при каких-то обстоятельствах не наступает и клетка с поврежденной ДНК продолжает делиться, происходит селекция мутантных клеток с нарушенным механизмом генетического контроля пролиферации, что может привести к образованию малегнизированных клонов клеток. Это может произойти тогда, когда основной ген (wt p53) теряет свою функцию в результате мутации и образования мутантного типа гена -mt p53 или под влиянием блокирующих апоптоз протеинов, к которым, в первую очередь, относятся эндогенные Bcl-2, Т-антиген и экзогенные вирусные протеины E1B и E6.

Что касается роли НР в индукции апоптоза, то имеющиеся в литературе данные неоднозначны. Так, рядом исследователей показано [14, 15], что НР стимулирует апоптозы, причем количество их резко возрастает не только на поверхности валиков, но и по всей длине желез. О том, что этот процесс связан непосредственно с патогеном, а не с воспалительной реакцией, свидетельствуют данные о том, что его эрадикация приводит к нормализации апоптозного индекса, несмотря на отсутствие различий в выраженности воспаления в сравнении с исходными морфологическими показателями. По другим данным [16] НР не может непосредственно усиливать апоптоз, так как на регенерирующем эпителии краев язвы нет условий для его жизнедеятельности. Но это не исключает его дистанционного участия в этом процессе, поскольку известно, что НР способен индуцировать апоптозы посредством липополисахаридов бактерий, и аммиака, образующегося при расщеплении мочевины и лейкоцитарной инфильтрации эпителия [17], а вырабатываемые лейкоцитами активные метаболиты кислорода и окиси азота сами по себе являются индукторами апоптоза. В этом процессе чрезвычайно важна регуляторная функция генов, способствующих (p53) или ингибирующих апоптоз (Bcl-2). Последний способен подавлять апоптоз, вызванный инфицированием различными вирусами [18], действием ионизирующего излучения, цитостатиков [19]. А при язвенной болезни, ассоциированной с НР, показано усиление активности стимулирующих апоптоз генов и снижение активности генов, ингибирующих его [20]. Однако, длительная персистенция патогена сопровождается усилением пролиферации эпителиоцитов антрального отдела желудка [21], что подтверждает существование отрицательной обратной связи. При активации апоптоза стимулируется пролиферативная реакция и в этих условиях существенно снижаются не только возможности для восстановления поврежденной ДНК, но и появляются клетки устойчивые к апоптозу, что позволяет ставить вопрос об участии НР в неопластических процессах гастродуоденальной зоны. Уже упомянутый мутантный тип p53 встречается во всех типах опухолей человека в среднем в 50-80 % случаев при разной локализации [22], а суперэкспрессия mt 53 наблюдается в 40% случаев рака желудка, но отсутствует в нормальной слизистой и при язве желудка.

В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований рак желудка занимает одно из ведущих мест и до настоящего времени надежды на излечение связаны почти исключительно с возможностями радикального хирургического вмешательства. В большинстве общепринятых концепций возникновения неопластических заболеваний решающее значение придается процессам, приводящим к нарушению клеточного деления и макромолекулам, регулирующим эти процессы. Первоначальным этапом неоплазии является развитие генетической нестабильности, приводящей к накоплению генетических повреждений. Дискуссия о роли бактериальных и вирусных агентов применительно к проблеме канцерогенеза имеет длительную и противоречивую историю. В настоящее время эти дискуссии приобретают предметный характер и связано это, в значительной степени, с заключением Международного агентства по изучению рака (IARC) о том, что инфекция *Helicobacter pylori* канцерогенна для человека и этот микроорганизм отнесен к канцерогенам 1 группы, т.е. установленным канцерогенам. Молекулярные механизмы канцерогенеза

при неопластических поражениях желудка мало изучены и предположение о том, что НР может служить неким пусковым фактором, связанным с развитием рака желудка вызывает скептическое отношение ряда исследователей. Вместе с тем, T.Watanabe et al. в 1998 г. [23] впервые в мире на монгольских тушканчиках доказали участие НР в возникновении рака желудка. Через 62 недели после инфицирования у 37% животных выявили классическую аденокарциному желудка. А результаты проспективных исследований показали, что у инфицированных НР больных, риск развития рака желудка повышен в 3-6 раз [24]. Приведенные в [25] данные и включающие более 100 тысяч наблюдений, указывают на выраженную положительную корреляцию между НР-инфекцией и некардиальным раком желудка и статистически достоверную отрицательную корреляцию с кардиальным раком. В Германии, по данным [26], ежегодно около 20000 человек заболевают раком желудка. В большинстве случаев исход этого типа рака является фатальным. Причины карциномы могут значительно варьировать, но часто решающую роль играет НР. В пределах Германии, число людей, инфицированных НР составляет от 20 до 40 % и для них риск заболевания раком желудка возрастает от 2 до 8 раз. До настоящего времени НР является единственным микроорганизмом, для которого показана отчетливая связь с канцерогенезом человека. Но, несмотря на это, трудно определить долю участия НР в этой патологии. Остается открытым вопрос, почему эти микроорганизмы у одних инфицированных вызывают образование опухоли, а у других - нет. Вполне вероятно, что имеют место и другие факторы, определяющие развитие опухолевого процесса. Тем не менее, если ничего не предпринимать в отношении этого патогена, то при хроническом гастрите появление язвы в пределах 10-20 лет после заражения возрастает в 3-12 раз, а у одного из 500-1000 инфицированных НР, в итоге обнаруживается карцинома желудка. Известно, что рак желудка характеризуется разнообразием мутаций в геноме опухолевых клеток и изменением генной стабильности, а возникающие генные ошибки могут играть роль эффекторных механизмов, определяющих в дальнейшем развитие и исход заболевания. Неизвестно, синтезирует ли НР мутагенные или канцерогенные факторы, но обусловленные этим патогеном и считающиеся предраковым состоянием атрофический гастрит и кишечная метаплазия также являются результатом мутаций генов эпителиальных клеток и приводят к несоответствиям между пролиферацией и апоптозом. Полученные в последние годы данные указывают на потенциальное значение НР при MALT-лимфомах и карциноме желудка [27, 28]. Пролиферация лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка, рассматривается как часть иммунного ответа на НР и поскольку лимфоидные фолликулы не обнаруживаются в нормальной слизистой желудка [29], то их появление при НР-инфекции служит аргументом в пользу того, что они являются предшественниками MALT- лимфом. Традиционно, злокачественные лимфомы считаются системными заболеваниями, поражающими преимущественно лимфоидные органы, однако около 20 % лимфом возникают изолировано в отдельных органах, в том числе и желудке. Подтверждением этому являются данные этих же авторов, показавших наличие лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке, колонизированной НР у 100 % больных дуоденальной язвой и язвой желудка.

Тяжесть и исход клинического течения геликобактериоза во многом обусловлен патогенностью штамма, что связано с наличием специфических антигенов: эндотоксина, индуцирующего sIg A-иммунный ответ, O-специфического полисахарида, осуществляющего мимикрию под Lewis антигены группы крови, вызывающий Ig G-ответ, наличием генов цитотоксичности [30], влиянием факторов окружающей среды и генетическими особенностями конкретного человека [31].

Неизбежным результатом взаимодействия НР с клетками желудочного эпителия является воспаление слизистой оболочки, причем повреждающий эффект усиливается высвобождением продуктов цитотоксинассоциированного гена и вакуолизирующего цитотоксина. Цитотоксинассоциированный ген (cytotoxic-

associated gene-Gag A) обнаруживается в геноме 50-60 % штаммов НР, однако наличие его увеличивает экспрессию рецепторов адгезии клетками эндотелия, что приводит к 5-кратному увеличению обсемененности СОЖ. Считается, что Gag A ген является маркером, определяющим патогенность возбудителя, поскольку белки, кодируемые этим геном, вызывают каскад реакций, приводящих к необратимым повреждениям. Еще один ген - вакуолизирующий цитотоксинассоциированный ген (vacuolating cytotoxin-associated gene -Vac A) присутствует в геноме всех штаммов НР, причем известны его различные подтипы (s1a, s1b) и аллельные комбинации (m1 и m2). Vac A способствует проникновению возбудителя в цитоплазму клеток и стимулирует ее вакуолизацию. Открытый в последние годы [32] новый ген цитотоксичности - ice A существует в двух аллельных вариантах: ice A1 (штаммы, выделяемые при язвенной болезни) и ice A2 (обнаруживаемые при гастритах). Наличие или отсутствие этих генов позволяет объяснить различия в клинической картине у инфицированных НР пациентов. Язвенная болезнь и рак желудка чаще всего развиваются при колонизации штаммами, содержащими Gag A гены и/или s1/m1 вариант Vac A гена. Эти штаммы выделяются у 90 % больных с язвенной болезнью и 48 % -клинически выраженным гастритом [33]. При этом нельзя исключить и другие механизмы, опосредованного воздействия патогена на геном клетки и приводящее к его дестабилизации. Известно, например, что колонизация слизистой желудка НР сопровождается выраженной лейкоцитарной реакцией, а лейкоциты воспалительного инфильтрата, как мы уже упоминали, вырабатывают активные формы кислорода и оксид азота (NO), хорошо известные как генотоксические вещества. Не исключено, что они являются участниками процесса, приводящего к активации липопериокисления и образования свободных радикалов, которые повреждают нуклеиновые кислоты и функционально важные белки [34]. В то же время свободно-радикальное окисление является необходимым компонентом нормального функционирования организма при условии его низкой интенсивности, поскольку участвует в адаптационных реакциях. Однако, по мнению [35], часто не принимается во внимание возможность образования свободных радикалов в клеточном ядре и, соответственно, их взаимодействие с ДНК и структурными компонентами ядерного хроматина. Вместе с тем, возвращаясь к генам, контролирующим процессы апоптоза, следует сказать, что действие протоонкогена Bcl-2 связано с блокированием перекисного окисления липидов, поскольку он локализован в местах естественного образования активных форм кислорода и подавляет апоптоз, вызванный оксидантами [36].

Анализ проблемы заболеваний, ассоциированных с этим патогеном часто осложняется односторонней трактовкой полученных результатов, укладывающихся в заданные рамки, причем предпочтение отдается факторам агрессии и, в первую очередь, инфекционному (НР) или ацидопептическому. Вместе с тем, любая патология и тем более хроническая, сопровождается системным ответом организма, включая общие управляющие системы, клеточные и гуморальные реакции. Если возникновение и развитие хронического гастрита, язвенной болезни и неопластических поражений желудка рассматривать как результат конфликта между факторами "агрессии" и "защиты" [37], то становится очевидной необходимостью учета адаптивных возможностей организма, ослабление которых может привести к "срыву" ауторегуляции и возникновению "синдрома взаимного отягощения повреждений" [38]. Как указывалось выше, высвобождение НР токсических продуктов сопровождается выраженной полиморфоядерной инфильтрацией слизистой оболочки, что отмечается всеми без исключения исследователями. Создается ситуация, при которой, с одной стороны, нейтрофильный компонент является первичным защитным механизмом организма на инвазию патогенов, а с другой - сенсibilизированные гранулоциты генерируют реактивные кислородные метаболиты, участвующие в повреждении не только клеточных мембран, но ядерных структур. Таким образом, первоначально возникающие защитные реакции в слизистой оболочке желудка в ответ на бактериальную инвазию, превра-

щаются в свою противоположность, играя самостоятельную патогенетическую роль в течении и исходе заболевания. Агрессивный характер этих воздействий поддерживается различным уровнем провоспалительных медиаторов, таких как простагландины (ПГЕ и ПГФ), интерлейкины (ИЛ 1В, ИЛ-8, ИЛ-6), лейкотриены (ЛТВ4, ЛТС), о чем свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические данные [39, 40]. При этом следует учитывать, что интенсивность воспалительного ответа различна и в значительной степени зависит от антигенного профиля колонизирующей слизистой оболочку штаммов НР, наличия или отсутствия у них тех или иных фенотипических маркеров. Все это создает благоприятные условия для развития хронического атрофического гастрита, развивающегося на фоне глубоких нарушений метаболизма и угнетения защитных механизмов.

Вероятный исход атрофического гастрита - кишечная метаплазия, представляющая собой трансформацию клеток желудочного эпителия и желез из секреторных в абсорбтивные и редко встречается в отсутствие НР [41]. По мнению [42], кишечная метаплазия, является, по-видимому, результатом мутаций генов эпителиальных клеток и дисбалансом между усиленной пролиферацией и апоптозом этих клеток. Вместе с тем, маловероятно, что НР способен вызывать критические мутации в клеточном геноме [43]. Однако атрофия слизистой оболочки и как следствие ахлоргидрия, характерная для НР-гастрита, может быть благоприятным фоном для развития не свойственной желудку анаэробной микрофлоры, часть из которой продуцирует редуктазы, превращая нитраты в N-нитрозокомпоненты, обладающие генотоксическим эффектом. Эти данные нашли подтверждение и в экспериментах на животных [44].

Становится очевидным, что установленная последовательность: кишечная метаплазия-дисплазия-аденокарцинома это многоступенчатый процесс, индуцируемый целым рядом генотоксических веществ, поступающих извне и образующихся интрамурально, а решающее значение имеет, по-видимому, трансформация клеток и генетическая нестабильность, связанная с присутствием НР. В частности, развитие генетической нестабильности, приводящей к накоплению генетических повреждений в онкогенах и антионкогенах, характерно для MALT-лимфом [45]. А наиболее значимыми хромосомными нарушениями для лимфом являются: хромосомные делеции, при которых выпадает участок, содержащий ген, супрессирующий развитие опухоли, например, ген p53 или амплификация участков хромосом, содержащих протоонкогены. Еще одним примером, характерным для генетической нестабильности при фолликулярных лимфомах, являются хромосомные транслокации между генами тяжелых цепей Ig в хромосоме 14 и онкогеном Bcl-2 в хромосоме 18, а для лимфомы Беркитта между 8 и 14 [46]. При этом Bcl-2 остается функционально активным, а его анти-апоптотный продукт способствует выживанию лимфоидных клеток [47].

Данные исследователей во всем мире позволяют считать злокачественные новообразования заболеванием всего организма, однако неопластические поражения желудка, по-видимому, не носят системного характера, как опухоли другой локализации. Очевидно, что НР является не единственно возможной причиной возникновения MALT-лимфом и карциномы желудка. Известны и другие триггерные факторы, играющие роль в индукции злокачественной трансформации клеток. Среди них значение вирусов в этиопатогенезе опухолей, показанное еще Л.А.Зильбером, нашло подтверждение после открытия в составе вирусов онкогена и его предшественника протоонкогена, имеющегося в клетках человека. Известен механизм превращения вирусами, как генетическими паразитами, протоонкогена в онкоген и трансформации нормальной клетки в опухолевую.

В первую очередь это касается вирусов, обладающих латентными свойствами, таких как папилломавирус (рак кожи), вирус лейкемии Т-клеток человека (Т-клеточная лейкемия), вирус простого герпеса-2 (карцинома шейки матки), вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта, назофарингеальная аденокарцинома),

цитомегаловирус (рак толстой кишки), саркома Капоши, ассоциированная с вирусом герпеса человека 8, описанная при ВИЧ-инфекции. Чаще всего латентное состояние вируса связано с тем, что, встраиваясь в геном клетки вирус не экспрессирует на мембране клетки свои антигены (пример, вирусы семейства *Herpesviridae*, которые могут оставаться латентными и лишь периодически активироваться и реплицироваться). И это при том, что существуют механизмы самозащиты клетки, позволяющие исключить возможность функционирования в ней чужеродного генома. Однако, интегрирование вирусного генома в геном клетки хозяина происходит достаточно часто, если вообще не является общебиологической закономерностью [48]. Это может приводить к состоянию вирогении, при котором потомство инфицированной клетки сохранит в одной из своих хромосом геном вируса. Поскольку это состояние часто фенотипически не проявляется, то чужеродная информация может быть не реализована. Но это не исключает, что при определенных обстоятельствах часть генов чужеродного генома может транскрибироваться и клетка приобретет новые свойства, а в случае интегрирования онкогенного вируса в геном клетки - трансформироваться в злокачественную. В свою очередь, выживаемость таких клоногенных клеток может привести к возникновению опухоли.

Считается установленным значение вируса Эпштейна-Барр (EBV) в развитии инфекционного мононуклеоза и пролиферативных заболеваний, в том числе лимфомы Беркитта [49, 50]. В последнем случае вирус поражает циркулирующие В-лимфоциты за счет связывания с рецептором CR2 (рецептор для комплекса), присутствующий на поверхности В-лимфоцитов. Недавно было показано значение EBV в формировании злокачественного фенотипа клеток. При этом оказалось, что EBV-позитивные клоны клеток лимфомы Беркитта проявляли большую резистентность к апоптозу, чем EBV-негативные. Был сделан вывод, что для развития злокачественного фенотипа и резистентности к апоптозу в клетках лимфомы Беркитта необходимо постоянное присутствие вируса [50]. ДНК EBV обнаруживается в злокачественных клетках у большинства больных с "эндемической" лимфомой Беркитта и около 25% случаев у пациентов со "спорадической" (неафриканского типа).

Изучение молекулярных механизмов EBV-индуцированного апоптоза позволило выявить ряд белков-ингибиторов апоптоза, влияющих на формирование и дальнейшее развитие опухолевого процесса. Одним из белков (LMP1), кодируемый EBV, проявляет свойства рецептора, способного активировать антиапоптотный ген Bcl-2 [49]. Продукт гена Bcl-2, фосфопротеин с массой 26 кДа, локализованный преимущественно в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и ядерной оболочке [51, 52], способен подавлять апоптоз клеток, инфицированных вирусами [49]. Показано, что гиперсекреция продуктов этого гена защищает клетки от гибели и не влияет на их пролиферативную активность, но позволяет выжить в отсутствии ростовых факторов [50], причем трансфекция этого гена, приводящая к его повышенной экспрессии способствует прогрессу опухолей, но недостаточна для их индукции [51]. В литературе имеются сведения о повышении уровня антител к антигенам EBV у больных с такими злокачественными заболеваниями, как рак слюнных желез, небных миндалин, желудка [52]. У больных хроническим гастритом и язвенной болезнью антитела к вирусному капсидному антигену EBV регистрировались у всех обследованных больных (n=254) и среднегеометрические титры IgG в 3, 8 раза превышали данный показатель у здоровых лиц [53]. Согласно другим данным, антитела к ферментам EBV (ДНК-аза, полимеразы, тимидинкиназа), как правило, присутствуют в сыворотках крови больных с EBV-ассоциированной неопластической патологией [54]. Давно обсуждается вопрос о том, является ли инфицированность вирусом EBV при лимфоме Ходжкина (ЛХ) совпадением, либо он играет роль в патогенезе этого заболевания. В соответствии с общепринятым подходом, вирус-позитивными считаются лишь те случаи ЛХ, в которых доказана локализация вируса в опухолевых клетках.

При использовании метода гибридизации *in situ* к вирусной РНК было показано [55], что продукт РНК-гибридизации выявлялся практически в каждой опухолевой клетке и локализовался в ядре. Известны факты, указывающие на влияние EBV на иммунофенотип опухолевых клеток и клиническое течение ЛХ. Это влияние состояло в том, что инфицированность вирусом клеток Березовского-Штернберга коррелировало с экспрессией пролиферативного клеточного антигена PCNA, повышало экспрессию онкопротеина Bcl-2 и антигенов CD30. Что касается последнего, то установлено, что CD30 вовлечен в селекцию тимоцитов и регуляцию апоптоза. A.Younes et al.[56] показали, что повышенный уровень в сыворотке крови CD30 может блокировать мембрансвязывающий лиганд CD30L, запускающий апоптоз опухолевых клеток.

Свойства опухолеобразующих вирусов проявляют аналогично EBV и вирусы простого герпеса HSV-1 и 2 [57, 58]. Показано, что трансплантация бестимусным (*nude*) мышам трансформированных вирусом HSV-2 клеток вызывает у животных образование опухолей. Выявлена фрагментация ДНК в клетках, инфицированных мутантной формой вируса HSV-1 у которого отсутствовали гены *a4* и *Us3* (контролирующие, соответственно, главный регуляторный белок и вирусную протеинкиназу), тогда как вирус "дикого" типа такого эффекта не имел [59]. При разрывах ДНК в клетках, инфицированных вирусом HSV, регулятором выбора между вступлением в пролиферацию или остановкой в фазе G 41 0 выполняют продукты протоонкогенов - ранний активационный белок C-мус и онкосупрессор p53. В случае повышения экспрессии C-мус клетки входят в S-фазу и подвергаются апоптозу. При этом следует указать, что ген C-мус обладает двояким действием. С одной стороны, он является протоонкогеном, участвующим в развитии целого ряда опухолей (например, лимфома Беркитта) и при этом обладает синергизмом с геном Bcl-2 [60], а с другой - может являться необходимым компонентом апоптоза [61]. В свою очередь, белок p53, являющийся транскрипционным фактором, описанный как онкосупрессор, в норме играет роль отрицательного регулятора пролиферации клеток. Под влиянием продукта этого гена клетки, имеющие множественные разрывы ДНК, задерживаются в фазе G 41 0. Утрата или мутация этого гена приводит к подавлению апоптоза и учащению развития опухолей за счет сохранения жизнеспособности клеток в митозе, в том числе и клеток, подвергшихся трансформации [62].

В отличие от вируса HSV-1, вирус HSV-2 способен тормозить активность и уровень экспрессии Fas-лиганда на клеточной мембране [63], а показано, что для Fas-лиганда (FasL) и Fas-рецептора (APO-1, CD95) пока неизвестны иные функции, чем индукция апоптоза, причем Fas экспрессируются на многих типах клеток [64]. Транфекция генов Fas свидетельствует о роли Fas-опосредованного апоптоза в элиминации дефектных клеток и предупреждении лимфолифферативных процессов [65]. Еще один онкогенный вирус Саймири кодирует белок ORF16, являющийся функциональным аналогом белка Bcl-2 [66]. Оказалось, что вирусный Bcl-2-подобный белок может образовывать гетеродимеры с проапоптозными белками Bax и Bak, в результате чего блокируется процесс апоптоза, индуцированный гетерологичными вирусами. Допускается, что соотношение Bax и Bcl-2 определяет судьбу клетки: преобладание Bax приводит клетку к гибели, а преобладание Bcl-2 обеспечивает ее выживание [62].

Опухолообразующее действие цитомегаловируса человека (HCMV) было продемонстрировано *in vitro* на клетках первичной культуры почек крысят [67]. При этом неопластическую трансформацию клеток вызывали ранние гены HCMV IE1 и IE2, которые совместно с геном E1A аденовируса активировали мутации в клеточных генах. Доказано, что продукты этих генов могут независимо друг от друга блокировать апоптоз [68]. Показано, что вирусные белки IE1 и IE2 синергично активируют экспрессию молекул ICAM-1 (CD54) в клетках эндотелия [69]. Инфицирование клеток нейробластомы цитомегаловирусом сопровождается изменениями в их цитоскелете и уровне экспрессии интегриновых рецепторов, что увеличивает подвиж-

ность клеток и их диссеминацию. При длительном же культивировании клеток нейробластомы, инфицированных HCMV, они становятся резистентными к действию цисплатина и этопозида, несмотря на то, что вирусная ДНК в них не была обнаружена. Последнее подтверждает давно установленный факт [48], что в большинстве случаев после трансформации опухолеродный вирус исчезает из клетки и свободная ДНК вируса или его структурные белки в такой клетке не обнаруживаются. Вместе с тем, обработка клеток, инфицированных HCMV, ганцикловиром полностью восстанавливает их чувствительность к противоопухолевым средствам.

Таким образом, целый ряд ДНК- и РНК-содержащих вирусов способны индуцировать в клетке хозяина синтез протеинов, блокирующих функцию p53 и при определенных условиях, ингибирующие функциональную активность и других онкосупрессоров [70, 71]. Одним из актуальных разделов современной онкологии является иммунология злокачественного роста, представленная целым рядом разрабатываемых направлений. Одно из них состоит в изучении механизмов "ускользания" опухоли из-под иммунологического контроля и оценка информативности методов клинических иммунологических исследований для характеристики состояния пациентов с неопластической патологией. Известно, что для развития эффективного иммунного ответа необходимо несколько обязательных условий, среди которых решающее место занимают процессы распознавания антигенов, экспрессии молекул МНС и представление этого комплекса антиген-распознающим клеткам. Получены доказательства того, что распознавание опухолевых антигенов цитотоксическими лимфоцитами рестриктировано по молекулам МНС класса I, в результате чего опухолеспецифический белок процессируется с образованием пептида, который образует комплекс с антигенами МНС этого класса и экспрессируется на клеточной поверхности, при условии наличия в опухолевой клетке специальных белков-транспортеров. Утрата опухолевыми клетками антигенов МНС приводит к неспособности презентировать пептиды опухолевых антигенов, а известно, что более чем в 50% случаев опухоли утрачивают один и больше аллелей МНС класса I. При отсутствии этих условий антиген не будет распознан, а это одна из возможных причин ухода опухоли от иммунологического надзора. Еще одним из условий, определяющих неэффективность иммунной защиты при злокачественных заболеваниях является низкий уровень экспрессии антигенов опухолевой клеткой. Это в значительной мере касается и экспрессии вирусных антигенов на клеточной поверхности. Кроме того, одна из возможных причин, позволяющей вирусам избегать действия иммунных факторов связана с особенностями структуры вирусных эпитопов, которые находятся в своеобразных "рецепторных карманах", а участки вирусных частиц, способных связывать антитела, локализованы в гипервариабельных областях вириона, наличие которых способствуют ускользанию вирусов из-под иммунологического надзора, поскольку иммунный ответ на вновь появившиеся эпитопы запаздывает [72]. В этих условиях, даже при наличии соответствующих эффекторных клеток опухолевый антиген может быть не распознан и, как результат, иммунный ответ не будет индуцирован.

Среди обстоятельств, позволяющих опухоли избегать действия защитных иммунных механизмов, наиболее очевидным является предположение, что опухоль неиммуногенна. Одной из причин неиммуногенности является не отсутствие опухолеспецифических антигенов, а все в той же невыраженности их экспрессии на опухолевых клетках. Кроме того, одно из необходимых условий индукции полноценного иммунного ответа состоит в наличии не только белков-транспортеров, но и костимулирующих факторов, секретлируемых антигенпрезентирующими клетками, ключевым из которых является молекула B7-1 (CD81) и B7-2 (CD86), связывающая маркер CD28 на поверхности T-лимфоцитов. И, наконец, согласно предположению [73], иммунологический надзор действует в большей степени, вероятно, против онкогенных вирусов, а не самих опухолей. На это, по мнению авторов, указывает то, что при общем повышении частоты возникно-

вения опухолей у лиц с иммуносупрессией, в большинстве случаев эти опухоли ассоциированы с онкогенными вирусами. По-видимому, именно неэффективность противовирусной иммунной защиты является тем фактором на фоне которого происходит реактивация бессимптомно персистирующих в организме вирусов. Этим, вероятно, можно объяснить высокую инфицированность HHV-8 больных раком желудка III-IV степени (41, 8%), и повышенную в 10 раз инфицированность вирусом этой категории пациентов в сравнении с группой доноров крови [74]. Все это согласуется с известными данными [75] об активации вирусов при многих патологических состояниях, связанных с нарушением функционирования иммунной системы, но это не исключает и возможности реактивации вирусов под влиянием других инфекционных агентов, в частности, HP, инфицированность которым, как правило, связана с иммунным дисбалансом.

Таким образом, существуют многочисленные гипотезы, объясняющие недостаточную эффективность противоопухолевой защиты и ее неспособность предотвращать развитие новообразований. Вместе с тем, динамика злокачественного роста определяется соотношением факторов иммунной защиты и проблемными факторами, подавляющими иммунный ответ (трансформирующий фактор роста -TGF-beta, ИЛ-10, простагландины-ПГЕ2, ЦИК, блокирующие антитела) и усиливающие рост опухоли (ИЛ-2, ИЛ-6 и фактор дезактивирующий макрофаги -MDF).

В настоящее время, несмотря на многочисленные данные, нет единого мнения о состоянии иммунных механизмов защиты, определяющих противоопухолевую резистентность. Вместе с тем, их роль при неопластических процессах никем не отрицается. Речь идет только о степени выраженности нарушений в системе иммунной защиты при злокачественных новообразованиях различной локализации, стадиях опухолевого роста и времени появления этих нарушений. В частности, это касается неоднозначности результатов, полученных при изучении состояния иммунной системы у больных раком желудка. Так, часть данных указывает на снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, при сохранении неизменным содержания Тц и ЕК [76]. Противоположные результаты получены [77], показавшими снижение количества CD8 при отсутствии существенных отклонений в субпопуляциях CD3, CD19, CD4. Разноречивость этих и других данных указывает на сомнительную целесообразность использования их в качестве критерия оценки состояния иммунной системы у этой категории пациентов. Ориентация только на количественное определение популяций эффекторных клеток несет очень малую часть информации, не позволяя оценить их функциональное состояние [78]. Становится очевидным, что ассоциация тотальной иммуносупрессии с повышенной частотой возникновения опухолей уже не является бесспорным фактом. Но из этого не следует, что иммунный ответ на большинство опухолей не развивается. Опухолевые антигены распознаются клетками иммунной системы, причем спектр эффекторных клеток, осуществляющих киллинг опухолевых клеток, достаточно широк. Среди них основную роль играют несколько типов клеток, проявляющих цитотоксическую активность - цитотоксические Т-клетки (Тц), естественные киллеры (ЕК) и клетки миелоидного ряда (моноциты, макрофаги, полиморфноядерные гранулоциты), причем механизмы распознавания мишеней у них различны. Большая часть Тц-клеток относится к субпопуляции CD8 и распознают антиген, презентуемый в ассоциации с молекулами МНС класса I, а меньшая часть, относящаяся к субпопуляции CD4, способна распознавать антиген в ассоциации с молекулами МНС класса II. Распознавание мишеней ЕК-клетками происходит с участием собственных рецепторов (CD2 и CD69) или через рецептор CD16 (Fc), благодаря которым они способны связывать антитела, образовавшие иммунные комплексы с антигенами на клетке-мишени - антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ). В свою очередь, цитотоксический эффект клеток миелоидного ряда и, в частности, элиминация опухолевых клеток обусловлена в основном действием ФНОα и ИФ гамма, выделяемых Т и ЕК-клетками.

Тем не менее, многочисленные данные свидетельствуют, что неопластические процессы развиваются на фоне иммуносупрессии [79, 80, 74, 81] и, в первую очередь, это касается функциональной активности клеток-эффекторов, в то время как высокий уровень антител к антигенам потенциально онкогенных агентов (герпесвирусов и НР) у больных предраком и раком желудка был многократно зарегистрирован [82, 83, 74, 84, 85]. При этом высокие титры противовирусных и антихеликобактерных антител не являлись эффективным механизмом специфической защиты, а лишь свидетельствовали, вероятно, о персистенции патогенов, либо их пролиферации. Все это говорит о том, что у пациентов с онкопатологией в значительной степени страдает клеточно-опосредованный защитный механизм и не только системный, но и локальный. На это указывают и данные [79], показавшие, что при раке желудка интерперитонеальные лимфоциты и лимфоциты собственной пластинки проявляют способность дифференцироваться в смешанной культуре эффектор-мишень в цитотоксические Т-клетки. Однако, уже на начальной стадии рака происходит снижение их функциональной активности и связано это очевидно с тем, что Т-киллерный механизм более подвержен действию ингибирующих факторов, а наблюдаемая депрессия цитотоксичности ЕК в месте локализации опухоли более выражена по сравнению с периферической кровью. Вместе с тем, снижение цитотоксической активности ЕК периферической крови при аденокарциноме желудка было показано [81].

Вероятно, одним из условий возникновения иммуносупрессии является способность вирусов инфицировать лимфоциты и клетки миелоидного ряда, что было неоднократно показано, в частности, при предраке желудка. Так, HCMV обнаруживался в 42 % случаев, ДНК HSV-1, 2 выявляли в 50 % образцов суспензии мононуклеаров [86], а EBV в моноцитах, Т-и В-лимфоцитах, причем последние являются субстратом для вирусной репликации [87]. Кроме того, инфицированные вирусами лимфоциты и клетки миелоидного ряда могут стать мишенями для собственных клеток, обладающих киллинговым эффектом [72].

Значение клеточно-опосредованного иммунного ответа при неопластических процессах нашло подтверждение в активно развивающемся в последние годы новом направлении - адоптивной иммунотерапии [88]. Суть этого направления состоит в активировании *in vitro* собственных клеток иммунной системы лимфокинами, что способствует повышению их цитотоксичности при последующей их реинфузии пациенту, усиливая тем самым противоопухолевую резистентность организма. Среди этих клеток лимфоциты периферической крови, активированные *in vitro* ИЛ-2 или другими лимфокинами (ЛАК), лимфоциты, культивируемые совместно с аутологичными опухолевыми клетками в присутствии низких концентраций ИЛ-2 [89] или лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Культивирование последних в присутствии ИЛ-2 повышало их цитотоксичность в десятки раз, в сравнении с цитотоксичностью ЛАК, генерированных из периферической крови [90]. Методы адоптивной иммунотерапии предполагают возможность использования в качестве цитотоксических агентов, активированных вне организма, и другие клетки иммунной системы - макрофаги [91], аутологичные дендритные клетки [92]. По мнению [93], перспективность использования методов адоптивной иммунотерапии при онкопатологии можно считать установленной.

Все это свидетельствует о роли клеточных механизмов противоопухолевой резистентности и что иммуносупрессия многократно увеличивает риск развития неопластических процессов, причем связано это как с системными, так и местными нарушениями. Выраженность их может быть различной, но выявляемый в большинстве наблюдений иммунный дисбаланс является одним из безусловно важных факторов в этиопатогенезе онкопатологии. Это не исключает возможности роста опухоли в отсутствие и/или невыявляемости нарушений в системе иммунной защиты, что в свою очередь, может быть связано с низкой экспрессией опухолевых антигенов, их нестабильностью и тем, что не все они способны индуцировать противоопухолевый иммунитет [78].

Остается открытым вопрос о времени возникновения нарушений в системе иммунологического надзора у пациентов со злокачественными новообразованиями. Иными словами, иммунодефицит, той или другой степени выраженности, предшествует возникновению неопластического процесса или развивается в результате самого опухолевого роста. Неопределенность эта связана с тем, что чаще всего иммунный дисбаланс регистрируется у пациентов с клинически выраженной онкопатологией и это не только не исключает того, что фоном для развития опухоли является предшествующий иммунодефицит, но и указывает на известную способность самих опухолевых клеток оказывать ингибирующее влияние на эффекторные клетки. Скорее всего имеют место оба эти фактора и причинно-следственные связи между иммуносупрессией и развитием новообразований очевидна. Предстоит еще выяснить какой из этих факторов является определяющим и в какой мере каждый из них влияет на возникновение и исход опухолевого процесса.

Таким образом, на основании анализа опубликованных данных можно заключить, что в индукции злокачественной трансформации клеток при неопластических процессах в желудке вероятна роль бактериально-вирусных ассоциаций. У представителей семейства *Herpesviridae* и рода *Helicobacter pylori* много общего. И те и другие характеризуются убиквитарным распространением, относятся к типичным персистирующим инфекциям, оказывающим практически аналогичное влияние на эффекторные механизмы иммунной защиты и высоким риском возникновения новообразований.

Известно, что все имеющиеся в настоящее время определения рака желудка базируются на представлении о том, что это хронический многоступенчатый процесс, начинающийся с активного гастрита [94], причиной которого в подавляющем проценте случаев является НР-инфекция. При этом ее влияние на слизистую оболочку желудка опосредуется через гастрит-атрофический гастрит-кишечную метаплазию, причем мишенью является генеративная зона слизистой оболочки, где происходит постоянное деление клеток [95]. Вероятно именно в этой зоне вследствие генотоксического эффекта нарушается баланс между пролиферацией и апоптозом. Более того, показано, что НР имеет прямое отношение к хроническому митогенезу [96], а то, что "хронический митогенез ведет к мутагенезу" в настоящее время рассматривается как универсальный механизм онкогенеза. В свою очередь, можно допустить, что в поддержании такого хронического митогенеза роль герпесвирусов более чем вероятна, а выявляемая реактивация бессимптомно персистирующих в организме вирусов вторична и может быть связана не только с нарушением функционирования иммунной системы, но и обусловлена другими патогенами, в частности, НР. Такое взаимопотенцирующее влияние вирусных и бактериальных агентов может играть существенную роль в развитии генетической нестабильности и накопления генетических повреждений как за счет поддержания хронического воспаления на фоне негативного влияния на иммунные механизмы защиты, так и интеграции вирусной ДНК с клеточным геномом [97] и инкорпорации ДНК НР в клетки хозяина [98].

Какое место среди других известных эндо-и экзогенных факторов, играющих роль в этиопатогенезе рака желудка, занимают инфекционные агенты еще предстоит выяснить. Однако, уже сейчас очевидна их роль в этой патологии, что подтверждает ее многофакторный характер, а возможный аддитивный канцерогенный эффект НР-*Herpesviridae* ассоциаций является аргументацией не только для разработки алгоритма лабораторно-клинических исследований и обоснования тактики комплексного лечения с учетом этого фактора, но, что не менее важно, выявления групп повышенного риска. С этой точки зрения злокачественные новообразования желудка следует рассматривать как комплексную проблему, представляющая общебиологический интерес, решение которой во многом будет определяться результатами совместных исследований специалистов работающих в этой области.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bjorneklett A., Hoverstad T., Hovig T. Bacterial overgrowth // *Scand.J. Gastroenterol.* -1985.-Vol.20.-Suppl.109.-P.123-132
2. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet.* -1983.-Vol.1.- P.1273-1275
3. Bell G.D. Clinical practice-breath // *Br.Med.Bull.*-1998.Vol.54.-P.187-193
4. Oderda G., Dellollo D., Form O., et al. Mucus gel layer adherent to gastric mucosa in children with *Helicobacter pylori* gastritis // *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*-1991.-Vol .3.-P.58-63
5. Dorrell N., Martino M.C., Stabler R.A., et al. Characterization of *Helicobacter pylori* withal role in colonization of the gastric mucosa // *Gastroenterology.*-1999.-Vol.117.-P.1098-1104
6. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // *Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопроктол.*-1999.-N 2. с.715-722
6. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // *Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопроктол.*-1999.-N 2. -С.715-722
7. Delgado J.D., Rivera R., Rios J., et al. Optical and electronic fin dings in *Helicobacter pylori* infection of antral mucosa // *Rev.exp. Enferm. Apar dig.*-1990.-Vol.78.-Suppl.1.-P.84-85
8. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь .- Москва:Мед.книга. 2000.-217 с.
9. Periti P., Tonelli F., Capurso L., et al. Managing *Helicobacter pylori* infection in the new millenim: a review // *J.Chemotherapy.*-1999.- Vol.11 (Suppl.4).-P.35-55
10. Yoshida N., Granger D., Evans D., et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation // *Gastroenterology.* -1993.- Vol.105.-P.1431-1440
11. Аруин Л.И., Каппулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника .- Хабаровск:Триада,-1998.-187 с.
12. Kerr R.J., Wyllie A.N., Gurrie A.R. Apoptosis a basic biological phenomena with wide ranging implications in tissue kinetics // *Brit. J.Cancer.*-1972.Vol.26.-P.239-257
13. Кузнецов С.В. Апоптоз и некоторые механизмы его регуляции // *Проблемы гематологии.*-1998.-N 2.-С.22-27
14. Moss S., Calam J. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* // *Gut.*-1996.-Vol.38.-P.498-501
15. Jones N.L. Increase in proliferation and apoptosis of *Helicobacter pylori* infection // *Amer.J.Pathol.*-1997.- Vol.151.-P.1693-1703
16. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *helicobacter pylori* в патологии человека // *Клин.микробиология и антимикробная химиотерапия.*-2002.-т.4.-N 2.-С.128-145
17. Аруин Л.И. Апоптоз в механизме поражения желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori* // *Рос.журн.гастроенторол.гепатол.колопроктол.*-1999.-N 2.-С.27-30
18. Levine B., Huang Q., Issaos J., et al. Conversion of lytic to persistent alfa-virus infection by the bcl-2 cellular oncogene // *Nature.*- 1993.-Vol.361.-P.739-742
19. Sentman C.L., Shutter J.R., Hockenbery D., et al. Bcl-2 inhibits multiple forms apoptosis but not negative selection in thymocytes // *Cell.*-1991.-Vol.67.-P.879-888
20. Konturek P., Steininger H., Taut A. *Helicobacter pylori* indused apoptosis though activation of bax and down regulation of bcl-2 // *Gut.*-1998.-Vol.43.-P.26-29
21. Murakami K., Fujioka T., Kodama R., et al. *Helicobacter pylori* infectionaccelerates human gastric mucosal cell prolif-

- eration //Gastroenterol.-1997.-Vol.32.-P.184-188
22. Gao X., Honn K. Recessive oncogenes: current status // Path.Oncol.Res. -1995.-Vol.1.-P.7-22
23. Watanabe T., Tada M., Sasaki H., et al. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer in mongolian gerbils // Gastroenterology.- 1998.-Vol.115.-P.642-648
24. Ивашкин В.Т. Некоторые направления развития гастроэнтерологии и гепатологии //Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт.-1996. -N 1.-С.8-13
25. Hansen S., Melby K., Aase S., et al. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study //Scand.J.Gastroenterol.-1999.-Vol.34.-P.353-360
26. Meyer T.F. Helicobacter pylori in the Sights of vaccine Strategists //Max Planck Research. Focus immunobiology.-2001.- N 1.-P.15-19
27. Wotherspoon A.C., Ortiz H.C., Falzon M.P. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma //Lancet. -1991.-Vol.338.-N 8776.-P.1175-1176
28. Delios M.M., Amedei A., Manghetti M., et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in Helicobacter pylori related gastric low-grade Malt-lymphoma //Gastroenterology.-1999.-Vol.117.-P.1105-1112
29. Genta R.M., Hammer H.W., Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution and response to triple therapy // Hum.Pathol.-1993.-Vol.24.-N 6.-P.577-583
30. Atherton J.C. H.pylori virulence factors // Brit.Med.Bull.-1998. -Vol.54.-P.105-120
31. Feldman R.A., Eccersley A.J., Hardie J.M. Epidemiology of Helicobacter pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio // Brit.Med.Bull.-1998.-Vol.54.-P.39-53
32. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов Helicobacter pylori в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт. -2000.- N 3.-С.7-11
33. Atherton J.C., Cao P., Peek P.M. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vac A types with cytotoxin production and peptic ulceration // J.Biol. Chem.-1995.-Vol. 270.-P.71-77
34. Губський Ю.І. Вільно-радикальні реакції у ядерному хроматині // Журн.АМН України.-1995.-Том1.-N 2.- С.216-229
35. Губский Ю.И. Токсическая гибель клеток: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика.-2001.-N 4.-С.8-13
36. Hockenberry D., Oltwai Z., Yin X., et al. Bcl-2 Functions in an Antioxidant Pathway to Prevent Apoptosis // Cell.-1993.-Vol.75.- P. 241-251
37. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт.-1998.-N 3.-С.35-41
38. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений - Москва: Медицина,-1984.-286 с.
39. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. и др. Воспалительный и иммунный ответ слизистой оболочки желудка на Helicobacter pylori при язвенной болезни // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт. -1998.-N 3.-С.41-44
40. Островский И.М. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки // Терап.архив.-1998.-N 2.-С.73-76
41. Genta R.M. Helicobacter pylori as promoter intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence //Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.-1995.N 1.-Suppl.1.-P.25-30
42. Freston J.N. Helicobacter pylori, acid, gastritis, atrophy and progression to cancer: a critical view // Helicobacter

- pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure. London. Kluwer Acad.Publishers.-1996. P.245-246
43. Сиппонен П., Сеппала К. Гастрит-атрофический гастрит-кишечная метаплазия:обратима ли эта последовательность? // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопроктол.-1999.-N 2.-С.30-35
44. Sasajima K., Kawachi T., Marsukura N. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N-nitro-Nitrosoguanidine // Jpn.Cancer Res Clin.Oncol.-1979.-Vol.94.- P.201-207
45. Имянитов Е. Н., Калиновский В.П., Князев П.Г. и др. Молекулярная генетика опухолей человека // Вопросы онкологии.-1997.-N 1.-С .95-101
46. Dolken G., Illerhams G., Hirt C., et al. BCL-2/Jh rearrangements in circulating B-cells of healthy blood and patients with non malignant diseases // J.Clin.Oncol.-1996.-Vol.14.-P.1333-1344
47. Rowan S., Fisher D. Mechanisms of apoptotic cell death // Leukemia. -1997.-Vol.11.-P.457-465
48. Коротяев А.И. Основы молекулярной биологии.-Краснодар: Советская Кубань,1974.-159 с.
49. Mutirangura A., Parthanakasem W., Theamboonlers A., et al. Epstein Barr viral DNA in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma // Clin.Cancer Res.-1998.-Vol.4.-P.665-669
50. Weinveb M., Day P., Murray P., et al. Epstein-Barr virus (EBV) and Hodgkins disease in children: incidence of EBV latent membrane protein in malignant cells //J.Pathol.-1992.-Vol.168.-P.365-369
51. Hockenbery D., Nunez G., Milliman C. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death //Nature.- 1990.-Vol.348.
-P.334-336
52. Itoh T., Tokunada M. Clinicopathology of Epstein-Barr virus-related gastric carcinoma // Neppon Rinsho.-1997.-Vol.55.-P.363-367
53. Кузнецова Т.И., Уразова Л.Н., Коломиец С.А. и др. Уровень антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр как дополнительный критерий при определении онкологического риска у пациентов с хроническими заболеваниями желудка и легких // Онкология.-2001.-Том 3.-N 4.-С.264-267
54. Mayer I., Schwarzmann F., Reishl U., et al. Pathobiology of Epstein Barr virus and related diseases // Biotest Bull.-1993.-Vol.5.-N 1.-P.3-12
55. Weiss L.M., Chen Y.U., Lui X.F. et al. Epstein-Barr virus and Hodgkins disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study // Amer. J.Pathol.-1991.-Vol.139.-P.1259-1264
56. Younes A., Consoli U., Shell V., et al. CD30 ligand patients with CD30+tumor // J.Cein.Oncol.-1997.-Vol.15.-P.3355-3362
57. Katano H., Sato Y. Expression of p53 and human herpes virus-8 (HHV-8) encoded latency associated nuclear antigen with inhibition of apoptosis in HHV-8 associated malignancies // Cancer.-2001.- Vol.92.-P.3076-3084
58. Koyama A., Miwa Y. Suppression of apoptotic DNA fragmentation in herpes simplex virus type 1 infected cells // Virol.-1997.-Vol.71.-P .2567-2571
59. Galvan V., Roizman B. Herpes simplex virus 1 induced and blocks apoptosis at multiple steps during infection and protects cells grow exogenous inducers in a cell type dependent manner //Proc. Natl.Acad.Sci.USA.-1998.-Vol.95.-P.3931-3936
60. Vaux D., Cory S., Adams J. Bcl-2 gene promotes haemopoietes cell survive and cooperates with C-myc to immortalize pre B-cells // Nature.-1988.-Vol.335.-P.440-442
61. Yufang Shi., Glynn J., Guilbert L., et al. Role of C-myc in activation induced apoptic cell death in T-cell hybridism's // Science.- 1992.-Vol.257.-P.212-214
62. Кузнецов С.В. Апоптоз и некоторые механизмы его регуляции // Пробл. гематологии.-1998.-N 2.-С.22-27
63. Sieg S., Yildirim Z., Smith D., et al. Herpes simplex virus type 2 inhibition of Fas ligand expression // J.Virol.-

- 1996.-Vol.70. P.8747-8751
64. Israels L., Israels E. Apoptosis //Oncologist.-1999.-N 4.-P.332-339
65. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология.-1996.-N 6.-С.10-22
66. Nava V., Cheng E., Veliuna M., et al. Herpes virus saimiri encoded a functional homolog of the human bcl-2 ontogeny // J.Virol. 1997.-Vol.71.-P.4118-4122
67. Shenk Y., Zhu H., Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate " hit-and-run"oncogenic trans formation in cooperation with the adenovirus E1A proteins // Proc. Natl. Acad.Sci.USA.-1997.-Vol.94.-P.3341-3345
68. Zhu H., Shenk Y., Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis // J.Virol.-1995.-Vol.69.-P.7960-7970
69. Burns L.J., Pooley J.C., Walsh D.J., et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells is activated by cytomegalovirus immediate early proteins //Trasplantation.- 1999. Vol.67.-P.137-144
70. Gao X., Honn K. Recessive oncogenes: current status //Path.Oncol. Res.-1995.-Vol.1.-P.7-22
71. Tolskaya E., Romanova L., Kolesnikova M., et al. Apoptosis inducing and apoptosis preventing function of poliovirus // J.Virol.-1995. Vol.69.-P.1181-1189
72. Бахов Н.И., Майгун Ю.Ф., Корнев А.В. Механизмы защиты организма от вирусной инфекции: вирусные инфекции и иммунитет // Успехи совр. биол.-1999.-Том.119.-С.428-439
73. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.-Москва: "Мир", – 2000. -581 с.
74. Гурцевич В.Э., Яковлева Л.С., Кадырова Е.Л. и др. Антитела к герпесвирусу типа 8 у больных саркомой Капоши и лиц контрольной группы в России // Вопр.вирусол.-2003.-N 3.-С.19-22
75. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. – Москва: Наука,1988.- 251 с.
76. Katoh Y., Ishida M., Hiraishi H., et al. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with gastric cancer // Tokyo J.Med.Sci.-1993.-Vol .20(2).-P.129-137
77. Wu T., Wang Y. Dynamical study of changes in prostaglandin E2 and cell immunity functions in gastric cancer patients // Clin.J.Bases and Clin.in Gen Surg.-1998.-Vol.5(1).-P.24-25
78. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система иммунитета и рак: достижения и неудачи // Онкология.-2003.-Том.5.-N 2.-С.84-89
79. Цой И.Г., Сапаров А.С., Белечанова М.Г. и др. Функциональная активность цитотоксических субпопуляций лимфоцитов локального и системного иммунитета при раке и язвенной болезни желудка // Иммунология.-1994.-N 4.-С.43-45
80. Севостьянова Н.В., Исаева Т.М., Уразова Л.Н. Особенности иммунологических и вирусологических показателей у онкологических больных // Вопросы онкологии.-2001.- Том. 47.- N 4.-С.446-448
81. Лыков А.П., Басс А.А., Морозов Д.В. и др. Аденокарцинома желудка: клинико-иммунологические особенности // Вопросы онкологии.-2003.- Том 49.-N 1.-С.41-43
82. Kurnetsova T.I., Urazova L.N., Isaeva T.M. Comparative study of Epstein-Barr virus serological markers in patients whit gastric cancer and chronic gastric disease // J.Biol.-1998.-N 4.-P.335-340
83. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. и др. Воспалительный и иммунный ответ слизистой оболочки желудка на Helicobacter pylori при язвенной болезни // Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопроктол. -1998.-N 3.-С.41-44
84. Кологривова Е.Н., Шишков А.А., Черемисина О.В. и др. Результаты выявления маркеров герпесвирусов у пациентов с предраковыми заболеваниями легких и желудка // Вопросы онкологии.-2003.- Том.49.-N 2.-С.156-159

85. Кузнецова Т.И., Уразова Л.Н., Коломиец А.С. и др. Уровень антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр как дополнительный критерий при определении онкологического риска у пациентов с хроническими заболеваниями желудка и легких // Онкология.-2001.- Том.3.-N 4.-С.264-267
86. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков В.Д. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика.-Санкт-Петербург: Лань,1999.-192 с.
87. Young L., Dawson S.W., Brown K.W. Identification of human epithelial cell surface proteins on epitope with the C3d/Epstein-Barr virus receptor molecule of B-lymphocytes // *Inf.J.Cancer.*-1989.-Vol.43.-P.786-794
88. Rosendberg S. Adoptive cellular Therapy: Clinical applications // *Biol.Therapy of cancer.Philadelphia.*-1991.-Vol .6.- P . 214-236
89. Fujimoto S. The rationale and practice of CTL therapy against cancer in mouse and humane // *Hum.Cell.*-1989.-Vol.2(2).-P.109-121
90. Topalian S., Muul L., Solomon D. et al. Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials // *J.Immun. Methods.*-1987.-Vol.102(1).-P.127-141
91. Thiounn N., Pages F., Mejean A. et al. Adoptive immunotherapy for superficial bladder cancer with autologous macrophage activated killer cells // *J.Urol.*-2002.-Vol.168(6).-P.2373-2376
92. Прокопович С.К., Винницкий В.Б. Дендритные клетки и перспективы их использования в иммунотерапии злокачественных новообразований // *Онкология.*-2001.-N 3(2-3).-С.126-131
93. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. Адоптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля // *Онкология.*-2003.- Том 5.-N 2.-С.90-95
94. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // *Amer. J.Surg.Pathol.*-1995.-Vol.19.-P.37-43
95. Аруин Л.И. Инфекция H.pylori канцерогенна для человека // *Архив патол.*-1997.-N 3.-С.74-77
96. Аруин Л.И. Рак желудка // *Рос.журн.гастроэнтерол.гепатол.колопрокт.* 1999.-N 1.-С.72-78
97. Shaw J.E. The circular intracellular form of Epstein-Barr virus DNA is amplified by the virus-associated DNA polymerase // *J.Virol.* - 1985.-Vol.53.-P.1012-1015
98. Guindi M. Role of Helicobacter pylori in pathogenesis of gastric carcinoma and progression of lymphoid nodules to lymphoma // *Can. J.Gastroenterol.*-1999.-Vol.13.-P.224-227

Рефераты:

HELICOBACTER PYLORI-HERPESVIRIDAE АСОЦІАЦІЇ В ЕТІОПАТОГЕНЕЗІ НЕОПЛАСТИЧНИХ ВРАЖЕНЬ ШЛУНКА СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ

Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

Інститут медичної радіології АМН України

Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України

Розглядаються сучасні аспекти вивчення ролі *Helicobacter pylori* і деяких представників родини *Herpesviridae* в етіопатогенезі злоякісних новоутворень шлунка. Приведені літературні данні, які підтверджують потенціальне значення *Helicobacter pylori* при MALT-лімфомах і карциномі шлунка та зв'язок цієї патології з генетичним профілем патогену і його можливою роллю в порушенні оптимального співвідношення процесів проліферації та загибеллю клітин шляхом апоптозу. Обговорюється ймовірна роль бактеріально-вірусних асоціацій (*Helicobacter pylori*-*Herpesviridae*) в індукції злоякісної трансформації клітин гастродуоденальної зони та їх взаємопотенціруючий вплив на цей процес.

Ключеві слова: *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae*, новоутворення шлунка, апоптоз, імунні механізми захисту.

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI-HERPESVIRIDAE ASSOCIATION IN ETHYOPATHOGENESIS OF NEOPLASTIC INJURIES OF STOMACH. MODERN ASPECTS OF STUDY

Mechnikov Research institute of Microbiology and immunology of UAMC, Kharkow

Research institute of Radiation Medicine of UAMC Kharkow

Institute of General and Urgent surgery of UAMC

Modern aspects of ethyological role of *Helicobacter pylori* and some representatives of *Herpesviridae* family in development of malignant tumors of stomach are reviewed. The data from literature about potential action of *Helicobacter pylori* during of development of MALT-lymphoma and carcinoma of stomach and relation this pathology with genetic profile of pathogenesis and his possible role in disorder of optimal relationship of the processes of proliferation and apoptosis are presented. The possible role of bacterial-viral association (*Helicobacter pylori*-*Herpesviridae*) in induction of malignant transformation of cells gastroduodenal zone and their mutual potentially influence on this process is discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae*, tumors of stomach, apoptos, immunological mechanisms of defense

HELICOBACTER PYLORI-HERPESVIRIDAE АССОЦИАЦИИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Институт микробиологии и иммунологии им.И.И.Мечникова АМН Украины

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины

Институт медицинской радиологии им.С.П.Григорьева АМН Украины

Рассматриваются современные аспекты изучения роли *Helicobacter pylori* и других представителей рода *Herpesviridae* в этиопатогенезе злокачественных новообразований желудка. Приведены литературные данные, которые подтверждают потенциальное значение *Helicobacter pylori* при MALT- лимфомах и карциноме желудка и связь этой патологии с генетическим профилем патогена и его возможной ролью в нарушении оптимального соотношения процессов пролиферации и гибелью клеток через апоптоз. Обсуждается возможная роль бактериально-вирусных ассоциаций (*Helicobacter pylori*-*Herpesviridae*) в индукции злокачественной трансформации клеток гастродуоденальной зоны и их взаимопотенцирующее влияние на этот процесс.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *Herpesviridae*, новообразования желудка, апоптоз, иммунные механизмы защиты.