УДК 616.98:579.882-036-053.2:575.113:577.171.6

О.М. Герасименко

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ГЕНА ТОЛ-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, Україна

Мета: вивчити особливості експресії TLR4 в біоптаті слизової оболонки шлунка та ядерного фактору κB у лімфоцитах, рівня концентрації sCD14 у сироватці крові залежно від *H. pylori*-статусу та SNP Asp^{299}Gly гена TLR4 дітей, хворих на хронічну гастродуоденальну патологію (ХГДП).

Пацієнти і методи. Дослідження проведено серед 66 дітей (віком 7–17 років) з ХГДП у стадії загострення. Залежно від наявності *H. pylori* пацієнти розділені на дві групи: I (основна) група — пацієнти з позитивним *H. pylori*-статусом (44, або 66,7%), II (порівняння) — діти без H. pylori (22, або 33,3%). Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки за загальноприйнятою методикою (ФЕГДС) (Pentax FG-15W, Японія), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. *H. pylori*-статус ідентифіковано за допомогою швидкого уреазного «Хелпіл»-тесту та дихального «Хелік»-тесту (ТОВ «АМА», Росія, Санкт-Петербург).

Результати. Показано взаємозв'язок молекулярних компонентів TLR4-асоційованого збудження залежно від *H. pylori*-статусу і генотипу гена TLR4. Виявлено асоціації між виразністю інтенсивності клініко-ендоскопічних проявів і рівнем специфічної імунної відповіді на фактор вірулентності CagA Ag H. pylori в дітей з хелікобактерною інфекцією.

Висновки. Запалення в слизовій оболонці шлунка (СОШ) у дітей із поліморфізмом Asp^{299}Gly гена TLR4 є високочутливим до протективної дії sCD 14. Наявність поліморфізму Asp^{299}Gly гена TLR4 у дітей супроводжується більш високим рівнем впливу активності TLR4 на інтенсивність специфічної імунної антитільної відповіді на інфікування *H. pylori*. Серед дітей із хелікобактерною інфекцією без поліморфізму гена TLR4 відмічається синхронність збудження експресії TLR4 в СОШ і механізмів вивільнення sCD14, баланс яких лежить в основі первинної регуляції активності TLR4-залежного запального процесу.

Ключові слова: Helicobacter pylori, вроджений імунітет, TLR4, sCD14, NF-κB, SNP Asp^{299}Gly гена TLR4, діти.

Вступ

Останніми роками завдяки виявленню молекулярних механізмів запалення активно вивчається роль факторів неспецифічного вродженого імунітету, зокрема, роль Toll-подібних рецепторів (TLR) і сигнальні шляхи їх активації в розвитку хелікобактерної інфекції [2, 5, 6].

Провідним принципом функціонування вроджених механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту є виявлення образ-розпізнаючими рецепторами (pattern-recognition receptors, PRR) молекулярних еволюційно консервативних структур — патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) інфекційних агентів. Найбільш відомими PAMP грамнегативних бактерій є структурні компоненти зовнішньої мембрани — ліпополісахариди (lipopolysaccharide, LPS). Основними PRR для LPS *Helicobacter pylori (H.pylori)*, як і для LPS інших грамнегативних інфекційних агентів, є TLR4. TLR4 регулює активацію вродженого імунітету, забезпечує взаємозв'язок із набутим імунітетом через антиген-презентуючі клітини. У рекогніції LPS *H.pylori* беруть участь і аксесуарні молекули — ліпополісахарид-зв'язуючий білок (LBP), CD14, MD-2 та ін. [1, 2].

TLR4 являє собою трансмембранний рецептор, який складається з екстрацелюлярного домену, збагаченого лейціновими повторами, трансмембранного регіону та інтрацелюлярного домену — Toll-interleukin-1 receptor (TIR) домену. Спочатку в екстрацелюлярному просторі LPS зв'язується з LBP, який функціонує як опсонін для CD14. Глікопротеїн CD14 існує в двох формах — водорозчинній (солютабній, sCD14) і мембранозв'язаній — mCD14. LBP каталізує зв'язування LPS із протеїном MD-2. У подальшому каскаді молекулярних подій комплекс LPS/MD-2 взаємодіє з TLR4, викликаючи його димеризацію і збудження. Зміна конформації інтрацелюлярного TIR-домену, активованого TLR4, обумовлює порушення двох основних внутрішньоклітинних молекулярних шляхів, опосередкованих адаптерними молекулами — фактором мієлоїдного диференціювання 88 (myeloid differentiation factor 88/MyD88) і адаптерним протеїном, що містить TIR домен (TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP). Активація MyD88 веде до збудження фактора транскрипції NF-κB та продукції прозапальних цитокінів, а активація TIRAP — до збудження інтерферонрегулюючого транскрипційного фактора 3 (IRF3) і до продукції інтерферону-β (IFN-β) [1, 3, 5, 6].

Ядерний фактор транскрипції NF-κB належить до сімейства димерних факторів транскрипції. При відсутності тригерного впливу димери NF-κB знаходяться в цитоплазмі клітини в асоціації з молекулами сімейства IκB (IκBα, IκBβ, IκBε, IκBζ, IκBNS і Bcl3). Молекули всіх представників сімейства IκB містять домен анкиринових повторів, який формує поверхню взаємодії з протеїнами NF-κB. Протеїни IκBα, IκBβ і IκBε, вступаючи в асоціацію з протеїнами NF-κB, фізично закривають їх послідовність ядерного імпорту та інгібують транслокаційну активність. При збудженні клітини різними тригерами, зокрема, PAMP інфекційного агента, прозапальними цитокінами, відбувається активація κ кінази IB (IKK)), яка фосфорилює сигнал-чутливий домен IκB. Активна IKK фосфорилює серинові залишки в 32 і 36-му положенні молекул IκB сімейства, що сприяє вивільненню фактора транскрипції NF-κB від їх інгібуючої дії. Вивільнення NF-κB з-під інгібуючого впливу представників сімейства IκB дає змогу йому передислокуватися в ядро клітини і там активувати безліч генів, які кодують прозапальні цитокіни, хемокіни, молекули адгезії, регулятори апоптозу і клітинної проліферації [1, 5, 6].

Глікопротеїн sCD14 — солютабна форма CD14, локалізований у плазмі і забезпечує взаємодію ЛПС *H. pylori* з немієлоїдними клітинами (в тому числі епітеліоцитами слизової оболонки шлунка — СОШ). sCD14 є інтегральною складовою вродженої імунної відповіді на інфекцію, зокрема *H. pylori*.

Таким чином, інтегральними складовими вродженої імунної відповіді на інфекцію *H. pylori* є LBP, CD14, TLR4 і NF-κB.

Функціональні поліморфізми одиничних нуклеотидів (SNP — single-nucleotide polymorphism) у генах вродженої імунної системи також можуть впливати на патогенез і напрямок відповіді макроорганізму на інфекцію. На сьогодні виявлено понад 29 різних SNP гена *TLR4*, які забезпечують розпізнавання LPS, однак тільки деякі з них пов'язані зі зміною функції відповіді на LPS, насамперед SNP $Asp^{299}Gly$ [7].

Мета роботи — вивчити особливості клінічних проявів перебігу та активності факторів рекогніції вродженого імунітету в дітей, хворих на хронічні гастродуоденальні захворювання, залежно від *H. pylori*-статусу і генотипу гена *TLR4*.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено серед 66 дітей (віком 7–17 років), хворих на хронічну гастродуоденальну патологією (ХГДП) у стадії загострення, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому дитячому гастроентерологічному відділенні Комунального закладу «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 1 «Дніпропетровської обласної ради». Залежно від наявності *H. pylori* пацієнти розділені на дві групи. До першої (основної) групи увійшли пацієнти з позитивним *H. pylori*-статусом — 44 (66,7%), до другої (порівняння) — діти, у яких не виявлено *H. pylori* — 22 (33,3%). Отримано інформовану згоду батьків пацієнтів на участь у науковому дослідженні, проведеному з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України».

Пацієнтам, які були під наглядом, проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, ендоскопічне дослідження за загальноприйнятою методикою стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ФЕГДС) (Pentax FG-15W, Японія), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

H. pylori-статус ідентифіковано за допомогою швидкого уреазного «Хелпіл»-тесту та дихального «Хелік»-тесту (ТОВ «АМА», Росія, Санкт-Петербург); в сироватці венозної крові сумарні імуноглобуліни (IgM, IgA, IgG) до Ag CagA білка *H. pylori* визначено методом імуноферментного аналізу — ІФА («Вектор-Бест», Росія).

Рівень експресії гена *TLR4* в біоптаті СОШ у режимі реального часу та поліморфізм $Asp^{299}Gly$ гена *TLR4* у периферійній венозній крові визначено методом полімеразної ланцюгової реакції, рівень $NF\text{-}\kappa B^{+}$ серед лімфоцитів (%) і максимальний рівень експресії $NF\text{-}\kappa B^{+}$ — на проточному цитофлуориметрі EPIX LX-MCL (Beckman Coulter, США). Молекулярно-генетичні дослідження проведено у НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (д.мед.н., проф. І.П. Кайдашев).

Метод твердофазного ІФА (ELISA) застосовано для оцінки концентрації в сироватці крові sCD14, з використанням ELISA test kit (Diaclone, France) (Лабораторія «Діагностичний центр медичної академії», м. Дніпропетровськ).

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою пакетів комп'ютерних статистичних програм «Statgraf», «Matstat», «Statistica 6,0». При вивченні значущості відмінностей статистичних вибірок використано пара- і непараметричні критерії. Достовірність розходжень при розподілі, відмінному від нормального, оцінено за допомогою U-критерію Манна—Уїтні, для даних із нормальним розподілом — t-критерію Стьюдента. Взаємозв'язок між клініко-лабораторними даними оцінено за методом кореляційного аналізу. Для порівняння частоти ознаки між досліджуваними групами використано критерій χ^2 (Chi-squre test) із кількістю ступенів свободи, рівною 1. Оцінка впливу частоти варіантів генотипів поліморфізму проведена за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистично значущими вважалися відмінності при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік дітей у групі з позитивним *H. pylori*-статусом становив 13,49±0,54, у групі порівняння — 13,42±0,53 року. За гендерною ознакою розподіл пацієнтів у групах був майже однаковим. У групі дітей із позитивним *H. pylori*-статусом переважали дівчатка, на відміну від групи порівняння (відповідно 31,8% і 27,3%), а хлопчики — у групі дітей із негативним *H. pylori*-статусом (відповідно 72,7% і 68,2%), однак ці відмінності були статистично незначущими (Pu>0,05).

Залежно від *H. pylori*-статусу розподіл варіантів SNP $Asp^{299}Gly$ гена *TLR4* у дітей, які перебували під спостереженням, був таким. Так, у дітей із позитивним *H. pylori*-статусом питома вага гетерозиготного генотипу Asp/Gly дорівнювала 17,4% і при порівнянні була вищою, ніж у пацієнтів з *H. pylori*-негативним статусом (12,5%), але різниця відмінності була статистично незначущою (ВШ=1,48; P=0,75). Тому можливо припустити наявність тенденції до зростання ризику інфікування *H. pylori* у дітей, які мають мутантний генотип Asp/Gly.

За допомогою кореляційного аналізу виявлено взаємозв'язок між основними клінічними ознаками перебігу *H. pylori*-асоційованих гастродуоденальних захворювань у дітей та рівнем специфічної імунної відповіді на фактор вірулентності CagA Ag *H. pylori*.

Виразність інтенсивності клініко-ендоскопічних проявів у дітей із позитивним *H. pylori*-статусом асоційована з рівнем специфічної імунної відповіді на фактор вірулентності CagA Ag *H. pylori*. Високі титри антитільної відповіді засвідчили виражений запальний процес у СОШ. Так, високо позитивні титри анти-Cag A-IgA, M, G (1:40-1:80) у дітей асоціювалися з тривалістю і важкістю больового (r=0,51 і r=0,40), диспептичного (відповідно r=0,55 і r=0,35) і астено-вегетативного (r=0,40) синдромів.

Ендоскопічні особливості *H. pylori*-асоційованої гастродуоденальної патології також пов'язані з рівнем анти-CagA-IgA,M G. У пацієнтів із високими позитивними титрами анти-Cag A-IgA,M,G частіше зустрічались порушення функції кардіального сфінктера (r=0,47), за локалізацією — дифузні ураження слизової оболонки СОШ і дванадцятипалої кишки (ДПК) переважали над осередковими (r=0,52). Чим вище був титр анти-CagA-IgA,M,G (1:40-1:80), тим більш вираженим був запальний процес у СОШ і ДПК: гастрит ерозивний і дифузний гіперпластичний (r=0,35), бульбит ерозивний і дифузний гіперпластичний (r=0,36), деструктивний езофагіт (r=0,35). Позитивні титри анти-CagA-IgA,M,G супроводжувались більш низьким рівнем еритроцитів, гемоглобіну та колірного показника (r=-0,47; r=-0,49 та r=0,36), що,

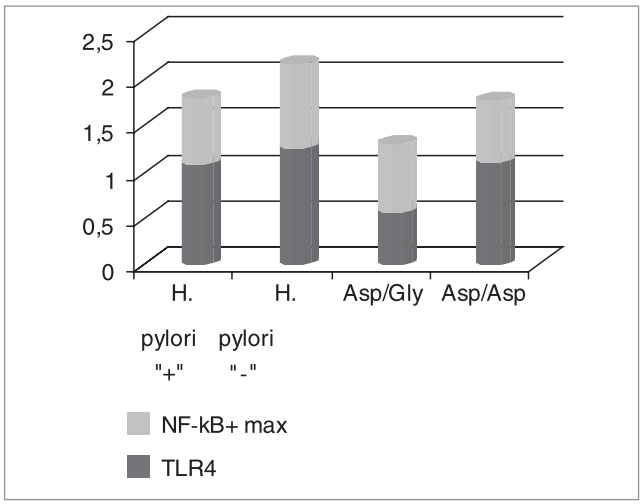

Рис. 1. Рівень молекул рекогніції в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією залежно від *H. pylori*-статусу і SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4*

Примітки: 1) TLR 4 — експресія рецептора TLR4 у біоптаті слизової оболонки шлунка; 2) NFκB+ max — максимальний рівень експресії ядерного фактора κB у лімфоцитах; 3) Asp/Gly — гетерозиготний генотип Asp/Gly варіанту SNP Asp299Gly гена TLR4; 4) Asp/Asp — «дикий» генотип Asp/Asp гена TLR4. Максимальний рівень експресії ядерного фактора NF-κB+ у лімфоцитах був вищим у дітей із генотипом Asp/Gly, ніж із варіантом Asp/Asp, але отримані дані були достовірно не значущими (відповідно 0,73±0,08 та 0,67±0,03; P_u >0,05).

ймовірно, свідчило про порушення обміну заліза та схильності до анемії в дітей, інфікованих CagA «+» штамами *H. pylori*, як позагастральному прояві хелікобактерної інфекції. Загальна кількість лейкоцитів і показник ШОЕ в дітей із позитивним *H. pylori*-статусом, навпаки, прямо пропорційно корелювали з високими позитивними титрами анти-Cag A-IgA,M,G: чим вищим був титр антитіл, тим більші були рівні лейкоцитів і ШОЕ у периферійній крові пацієнта (r=0,48; r=0,56).

Нами проаналізовано особливості експресії образ-розпізнаючого рецептора TLR4 у біоптаті СОШ та ядерного фактора κB (NF-κB$^+$) на лімфоцитах дітей, хворих на ХГДП, залежно від *H. pylori*-статусу та SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4*. Результати досліджень вмісту молекул рекогніції дітей, хворих на ХГДП, залежно від *H. pylori*-статусу та SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4*, відображено на рис. 1.

Отримані результати молекулярно-генетичних досліджень показали, що в дітей із позитивним *H. pylori*-статусом знизилася експресія TLR4 в біоптаті СОШ і максимально підвищився рівень експресії ядерного фактору NF-κB$^+$ на лімфоцитах (відповідно 1,08±0,18 і 0,71±0,04), на відміну від пацієнтів із негативним *H. pylori*-статусом (відповідно 1,26±0,41 і 0,90±0,20) при збереженні виражених запальних змін СОШ. Рівень експресії TLR4 у біоптаті СОШ дітей із гетерозиготним Asp/Gly варіантом SNP Asp^{299}Gly був достовірно нижчим, ніж із генотипом Asp/Asp, і становив відповідно 0,57±0,06 і 1,10± 0,09 (P_u <0,05).

При порівнянні показників рівня концентрації розчинного sCD14 відмічено їх достовірну відмінність у групах залежно від *H. pylori*-статусу та від варіанту SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4*. Так, у пацієнтів із позитивним *H. pylori*-статусом зареєстровано вищі рівні концентрації sCD14, ніж у дітей із негативним *H. pylori*-статусом (3293,47±235,08 нг/мл і 2519,89±368,66 нг/мл; Pu≥0,05), а в пацієнтів із генотипом Asp/Gly виявлено більш низькі рівні концентрації sCD14 порівняно з дітьми із «диким» генотипом Asp/Asp гена *TLR4* (2669,20±506,66 нг/мл і 3239,46±251,74 нг/мл; Pu<0,05).

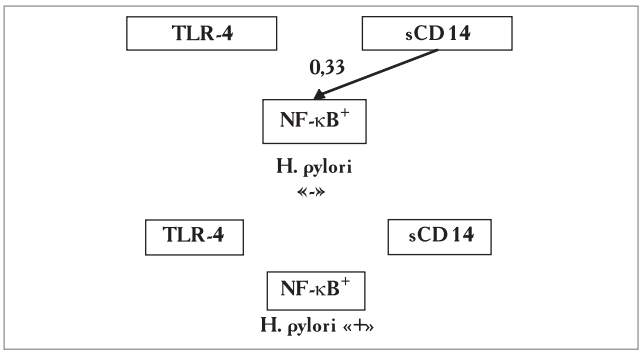

Рис. 2. Взаємозв'язок молекулярних компонентів TLR4-асоційованого збудження залежно від інфікування *H. pylori*

Примітки: 1) *H. pylori* «-» — пацієнти з негативним *H. pylori*-статусом; 2) *H. pylori* «+» — пацієнти з позитивним *H. pylori*-статусом.

Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів, хворих на ХГДП, не асоційовану з *H. pylori*, встановлено позитивний достовірний зв'язок (r=0,33; p=0,05) між вмістом sCD14 у сироватці крові і рівнем експресії NF-κB$^+$ у лімфоцитах периферійної крові (рис. 2).

Відсутність взаємозв'язку TLR4 і NF-κB дала змогу припустити, що процес запалення в СОШ індукований іншими причинами, а не *H. pylori*. Він, ймовірніше, зумовлений збудженням інших образ-розпізнаючих рецепторів, асоційованих із фактором транскрипції NF-κB. Під час *H. pylori*-асоційованої інфекції практично не спостерігалося достовірних кореляційних зв'язків між молекулярними компонентами TLR4-пов'язаного прозапального збудження. Однак кореляційний аналіз, проведений у хворих з хелікобактерною інфекцією залежно від генотипу *TLR4* (рис. 3), дав змогу встановити в них деякі особливості TLR4-асоційованого шляху запалення в СОШ.

Так, у пацієнтів із хелікобактерною інфекцією без поліморфізму гена *TLR4* встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії TLR4 у біоптаті СОШ і вмістом sCD14 у сироватці крові (r=0,41; p=0,05), що вказало на синхронність збудження експресії TLR4 і механізмів вивільнення sCD14, баланс яких покладений в основу первинної регуляції активності TLR4-залежного запаль-

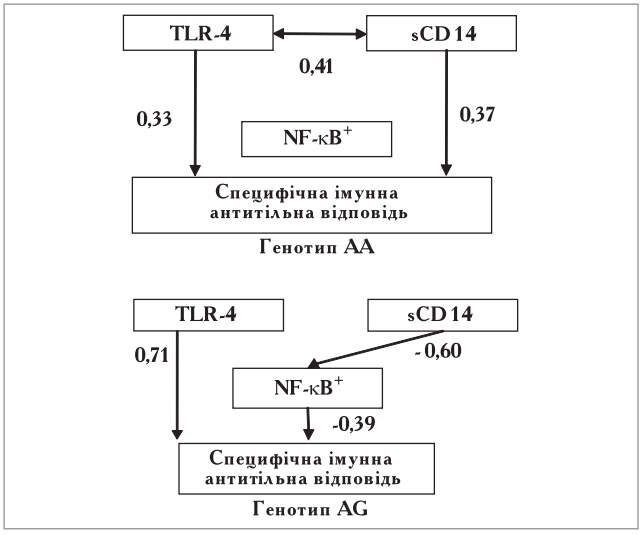

Рис. 3. Взаємозв'язок молекулярних компонентів TLR4-асоційованого збудження під час хелікобактерної інфекції залежно від генотипу TLR4

Примітки: 1) генотип AA — «дикий» генотип Asp/Asp гена TLR4; 2) генотип AG — гетерозиготний генотип Asp/Gly SNP Asp^{299}Gly гена TLR 4.

ного процесу. Слід зазначити, що обидва молекулярні компоненти неспецифічного захисту СОШ помірно зумовлювали подальшу специфічну імунну антитільну відповідь на інфікування *H. pylori* (r=0,33; p=0,05; r=0,37; p=0,05 відповідно). Тоді як у пацієнтів з хелікобактерною інфекцією і поліморфізмом Asp^{299}Gly гена TLR4 взаємозв'язок між рівнем експресії TLR4 у біоптаті СОШ і вмістом sCD14 у сироватці крові не виявлений, при цьому визначено негативний вплив вмісту sCD14 у сироватці крові на активність фактора транскрипції NF-κB^{+}.

Таким чином, у пацієнтів із поліморфізмом Asp^{299}Gly гена *TLR4* процес запалення в СОШ є високочутливим до протективної дії sCD14. Також для хворих дітей з поліморфізмом Asp^{299}Gly гена *TLR4* характерний більш високий рівень впливу активності TLR4 на інтенсивність специфічної імунної антитільної відповіді на інфікування *H. pylori* (r=0,71; p=0,05). Обернено-пропорційний зв'язок між рівнем експресії фактора транскрипції NF-κB^{+} і активністю специфічної антитільної відповіді на інфікування *H. pylori* (r=-0.39; p=0,05), ймовірно, вказує на переважання неспецифічних механізмів захисту над специфічними реакціями саноґенезу в даних пацієнтів.

Висновки

1. Запалення в СОШ у дітей із поліморфізмом Asp^{299}Gly гена *TLR4* є високочутливим до протективної дії sCD 14.

2. Наявність поліморфізму Asp^{299}Gly гена *TLR4* у дітей супроводжується більш високим рівнем впливу активності TLR4 на інтенсивність специфічної імунної антитільної відповіді на інфікування *H. pylori*.

3. Серед дітей із хелікобактерною інфекцією без поліморфізму гена *TLR4* відмічається синхронність збудження експресії TLR4 в СОШ і механізмів вивільнення sCD14, баланс яких лежить в основі первинної регуляції активності TLR4-залежного запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Харьков: Новое слово, 2011. — 344 с.
2. Абатуров О.Є. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції (огляд літератури) / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. — 2009. — № 6 (28). — С. 141—146.
3. Akashi-Takamura S. TLR accessory molecules / S. Akashi-Takamura, K. Miyake // Curr. Opin. Immunol. — 2008. — Vol. 20, № 4. — P. 420—425.
4. Helicobacter pylori infection is strongly associated with gastric and duodenal ulcers in a large prospective study / B. Schottker, M.A. Adamu, M.N. Weck, H. Brenner // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2012. — Vol. 10. — P. 487—493.
5. Hold G.L. Innate Immune Sensors and Gastrointestinal Bacterial Infections / G.L. Hold, I. Mukhopadhya, T.P. Monie // Clinical and Developmental Immunology. — 2011. — Article ID 579650. — 11 p.
6. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections / K.J. Ishii, S. Koyama, A. Nakagawa [et al.] //Cell. Host. Microbe. — 2008. — Vol. 3, № 6. — P. 352—363.
7. Toll-like receptor (TLR2, TLR4 and TLR5) gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in children with and without duodenal ulcer / S.B. Moura, L.R. Almeida, J.B. Guerra [et al.] // Microbes Infect. — 2008. — Vol. 14—15. — P. 1477—1483.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ГЕНА ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4

О.Н. Герасименко

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина

Цель: изучить особенности экспрессии TLR4 в биоптате слизистой оболочки желудка и ядерного фактора κB в лимфоцитах, концентрации sCD14 в сыворотке крови в зависимости от *H. pylori*-статуса и SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4* детей с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП).

Пациенты и методы. Исследование проведено среди 66 детей (в возрасте 7–17 лет) с ХГДП в стадии обострения. В зависимости от наличия *H. pylori* пациенты распределены на две группы: I (основная) группа — пациенты с позитивным *H. pylori*-статусом (44, или 66,7%), II (сравнения) — дети без *H. pylori* (22, или 33,3%). Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, эндоскопическое обследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки по общепринятой методике (ФЭГДС), (Pentax FG-15W, Япония), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. *H. pylori*-статус идентифицирован с помощью быстрого уреазного «Хелпил»-теста и дыхательного «Хелик»-теста (ТОВ «АМА», Россия, Санкт-Петербург).

Результаты. Показана взаимосвязь молекулярных компонентов TLR4-ассоциированного возбуждения в зависимости от *H. pylori*-статуса и генотипа гена *TLR4.* Выявлены ассоциации между интенсивностью клинико-эндоскопических проявлений и уровнем специфического иммунного ответа на фактор вирулентности CagA Ag *H. pylori* у детей с хеликобактерной инфекцией.

Выводы. Воспаление в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у детей с полиморфизмом Asp^{299}Gly гена *TLR4* является высокочувствительным к протективному действию sCD 14. Наличие полиморфизма Asp^{299}Gly гена *TLR4* у детей сопровождается более высоким уровнем влияния активности TLR4 на интенсивность специфического иммунного антительного ответа на инфицирование *H. pylori*. Среди детей с хеликобактерной инфекцией без полиморфизма гена *TLR4* отмечается синхронность возбуждения экспрессии TLR4 в СОЖ и механизмов высвобождения sCD14, баланс которых лежит в основе первичной регуляции активности TLR4-зависимого воспалительного процесса.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, врожденный иммунитет, TLR4, sCD14, NF-κB, SNP Asp^{299}Gly гена *TLR4*, дети.

FEATURES OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION COURSE IN CHILDREN DEPENDING ON TOOL-LIKE RECEPTOR-4 GENOTYPES

O.N. Gerasimenko

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine », Dnepropetrovsk, Ukraine

Objective: To study the expression patterns of TLR4 in gastric mucosal biopsy and nuclear factor- κB in lymphocytes, the concentration of sCD14 in the blood serum depending on *H. pylori*- status and SNP Asp299Gly TLR4 gene of children with chronic gastroduodenal pathology (CGDP).

Patients and methods. The study was conducted among 66 children (in the age 7–17 years) with CGDP in the acute stage. Depending on the presence of *H. pylori* patients were divided into two groups: I (main) group — patients with positive *H. pylori*-status (44 or 66.7%), II (comparison) group- children without *H. pylori* (22, 33.3 %). A complex clinical, laboratory and instrumental examination, endoscopic examination of the esophagus, stomach and duodenum by the standard technique (FEGDS), (Pentax FG-15W, Japan), ultrasound examination of the abdominal cavity is conducted. *H. pylori*- status identified with the use of «Helpil» rapid urease test and «Helic» breathing test (LLC «AMA», Russia, St. Petersburg).

Results. The interaction of molecular components TLR4- of associated excitation depending on the status of *H. pylori*- state and TLR4 genotype is shown. Association between the intensity of clinical and endoscopic manifestations and level of specific immune response to virulence factor SagA Ag *H. pylori* in children with Helicobacter pylori infection is found.

Conclusions. Inflammation in the gastric mucosa (GM) in children with polymorphism Asp299Gly TLR4 gene is highly sensitive to the protective effect sCD 14. Availability Asp299Gly TLR4 gene polymorphism in children is accompanied by a high level of influence on the intensity of the activity of TLR4 specific immune antibody response to infection with *H. pylori*. Among children with Helicobacter pylori infection without TLR4 gene polymorphism observed synchrony excitation TLR4 expression in GM and release mechanisms sCD14, which balance underlies the primary regulation of TLR4- dependent activity of the inflammatory process .

Key words: Helicobacter pylori, innate immunity, TLR4, sCD14, NF-κB, SNP Asp299Gly gene TLR4, children.

Сведения об авторах:

Герасименко Ольга Николаевна — к. мед. н., доц. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел. (056) 725-06-09; e-mail: olger-dp@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 5.10.2013 г.