

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЛЕКТИНОВОГО ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА (МАННОЗОСВЯЗЫВАЮЩЕГО ЛЕКТИНА И ФИКОЛИНА) КАК ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВЫСОКОПАТОГЕННЫМ CagA ШТАММОМ БАКТЕРИИ *HELICOBACTER PYLORI* У ПОДРОСТКОВ

С.Ю. Терещенко¹, М.В. Смольникова¹, С.Н. Зобова^{1,2}

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН) — обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия

Резюме. В настоящее время нет полной информации об особенностях иммунного реагирования организма-хозяина направленных против *Helicobacter pylori* (Hр), как в отношении формирования хронического носительства после первичного инфицирования, так и в отношении роли нарушений иммунного и воспалительного ответа в механизмах формирования эрозивно-язвенных поражений. Известно несколько молекул, способных активировать лектиновый путь активации комплемента: фиколины человека и маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL). Значительная часть человеческой популяции имеет врожденно низкий уровень продукции и/или низкую функциональную активность MBL и фиколина вследствие носительства различных вариантов гена MBL2, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению самых разнообразных инфекционных заболеваний. Было показано, что полиморфизмы гена MBL2 ассоциированы с более тяжелым (Hр)-ассоциированным атрофическим гастритом и раком желудка. Влияние полиморфизмов генов MBL2 и FNC2 (L-фиколин) на Hр-инфицированность в Российских популяциях в достаточной мере не изучено. У 93 подростков-европеоидов в возрасте 12–17 лет, направленных на обследование в гастроэнтерологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск) проведено тестирование на наличие антител против CagA антигена Hр в плазме. В качестве дополнительного контроля была использована популяционная выборка 203 новорожденных-европеоидов, родившихся в г. Красноярске.

Адрес для переписки:

Терещенко Сергей Юрьевич
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: legise@mail.ru

Contacts:

Sergey Yu. Tereshchenko
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g,
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Phone/fax: +7 (391) 228-06-83.
E-mail: legise@mail.ru

Библиографическое описание:

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Зобова С.Н. Полиморфизм генов лектинового пути активации комплемента (маннозосвязывающего лектина и фиколина) как фактор риска хронического инфицирования высокопатогенным CagA штаммом бактерии *Helicobacter pylori* у подростков // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 180–186. doi: 10.15789/2220-7619-CAL-660

Citation:

Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Zobova S.N., Complement activation lectin pathway (mannose-binding lectin and ficolin) genes polymorphism as the risk factor of CagA positive chronic *Helicobacter pylori* infection in adolescents // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 180–186. doi: 10.15789/2220-7619-CAL-660

Генотипирование аллельных вариантов генов MBL2 и FCN2 осуществлено методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома. Было исследовано четыре полиморфных участка: rs11800451 и rs1800450 (MBL2), rs17549193 и rs7851696 (FCN2). Носительство редкого аллеля В полиморфного участка rs1800450 MBL2 и гомозиготы по редкому аллелю Т полиморфного участка rs17549193 FCN2 ассоциированы с повышенным риском носительства высокопатогенного CagA штамма бактерии Hp (OR = 2,36 (1,03–5,4), p = 0,04 и OR = 5,69 (1,08–29,99), p = 0,04, соответственно). По литературным данным указанные редкие генетические варианты ассоциированы с низкой плазменной концентрацией и/или низкой функциональной активностью маннозосвязывающего лектина и L-фиколина. Распространенность указанных генетических вариантов в изученной популяционной выборке новорожденных имело промежуточный характер, что дополнительно подтверждает европеоидную принадлежность выборок и несмещенный характер включения в основные тестируемые группы. Мы предполагаем, что врожденные дефициты MBL и L-фиколина связаны с более высоким риском инфицирования CagA позитивными штаммами *Helicobacter pylori* у подростков, что может быть обусловлено нарушениями лектин-опосредованной активации комплемента и опсонизации, что особенно характерно для CagA-положительных штаммов бактерий.

Ключевые слова: полиморфизм генов, маннозосвязывающий лектин, фиколин, CagA штамм, *Helicobacter pylori*, подростки.

COMPLEMENT ACTIVATION LECTIN PATHWAY (MANNOSE-BINDING LECTIN AND FICOLIN) GENES POLYMORPHISM AS THE RISK FACTOR OF CagA POSITIVE CHRONIC HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN ADOLESCENTS

Tereshchenko S.Yu.^a, Smolnikova M.V.^a, Zobova S.N.^{a,b}

^a Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Currently, features of the host immune response against *Helicobacter pylori* (Hp) both regarding establishment of chronic carriage after primary infection as well as a role of impaired immune and inflammatory response in the mechanisms of developing erosive-ulcerative lesions remain poorly investigated. Only few molecules are known to activate the complement activation lectin pathway including human ficolins and mannose-binding lectin (MBL). A substantial part of the human population bears an intrinsically low MBL and ficolin production level and/or low functional activity due to the carriage of various MBL2 genetic variants potentially elevating susceptibility to a more severe course of a wide range of infectious diseases. It has been shown that the MBL2 gene polymorphisms are associated with a risk of developing in Hp-infected patients more severe gastric mucosal atrophy and gastric cancer risk. An impact of the MBL2 and L-ficolin (FNC2) gene variants on Hp infection rate in Russia has not yet been examined in full detail. In our study we enrolled 93 Caucasian adolescents (aged 12–17, Krasnoyarsk, Siberia, Russia) to test for serum anti-Hp-CagA antibodies. Additionally, 203 newborn dried blood spot specimens born in Krasnoyarsk, Russia, were used as a population control sample. Genotyping of allelic MBL2 and FCN2 gene variants was performed by using RFLP approach to examine the following polymorphic regions: rs11800451 and rs1800450 (MBL2), rs17549193 and rs7851696 (FCN2). Carriage of the rare allele in the polymorphic region rs1800450 of the MBL2 gene and the homozygous for the rare allele T of polymorphism rs17549193 in FCN2 gene was associated with an increased risk of CagA seropositivity (OR = 2.36 (1.03–5.4), p = 0.04 and OR = 5.69 (1.08–29.99), p = 0.04, respectively) shown before to be associated with low plasma concentrations and/or low functional activity of mannose-binding lectin and L-ficolin. In contrast, such genetic variants in the newborn population cohort had an intermediate prevalence further confirming the Caucasoid identity of the samples and an unbiased inclusion of subjects in the main test groups. Thus, we suggest that the primary MBL and L-ficolin deficiencies are associated with a higher risk of CagA positive *Helicobacter pylori* chronic infection in adolescents seemingly accounted for by alterations in lectin-mediated complement activation and opsonization especially in case of CagA positive bacterial strains.

Key words: genes polymorphism, mannose-binding lectin, ficolin, CagA, *Helicobacter pylori*, adolescents.

Хроническое инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* (Hp) в настоящее время общепризнанно является ведущим этиологическим фактором формирования атрофического гастрита и эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки. Распространенность бессимптомного Hp-инфицирования среди подростков городского населения Российской

Федерации очень высока и составляет, например, не менее 50%, согласно данным нашего недавнего исследования для г. Красноярск [1]. В то же время, эрозивно-язвенные поражения развиваются лишь у небольшой части подростков (не более 1–2% подростковой популяции). Таким образом, логичным будет выглядеть предположение о наличии неких предраспола-

гающих факторов, как со стороны патогена, так и со стороны организма-хозяина, приводящих к запуску процесса язвообразования в слизистой желудка и 12-перстной кишки. Наличие одного из таких факторов со стороны бактерии было подтверждено нами в изучаемой популяции: было показано, что большую патогенетическую роль в формировании эрозий и язв антрального отдела желудка и/или 12-перстной кишки у детей г. Красноярска играет не сам факт инфицированности Нр, а носительство патогенного CagA штамма бактерии [1]. Данная находка согласуется с многочисленными литературными данными о связи носительства CagA штамма Нр, также как и homB, vacAs1a/m1 и iceA1 штаммов, с механизмами изъязвления слизистой желудка и 12-перстной кишки.

Меньше в настоящее время известно об особенностях иммунного реагирования организма-хозяина направленных против Нр, как в отношении формирования хронического носительства после первичного инфицирования, так и в отношении роли нарушений иммунного и воспалительного ответа в механизмах формирования эрозивно-язвенных поражений. Так, описаны врожденные дефекты адаптивного иммунитета в виде предрасположенности к гиперпродукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α в механизмах большей подверженности к Нр-инфицированности и формированию Нр-ассоциированных заболеваний [10, 11].

К настоящему времени описано несколько дефектов системы врожденного иммунитета, ассоциированных с хроническим Нр-инфицированием и агрессивным течением Нр-индуцированного воспалительного процесса. В частности, в этой связи описаны дефекты функционирования Toll-like рецепторов второго и четвертого типов, а также модуляторов системы Toll-like рецепторов — myeloid differentiation factor 88 (MYD88) и nuclear factor- κ B essential modulator (NEMO). Недавно также были идентифицированы врожденные дефекты NOD-рецепторов, CD14 и протеина CARD8 [4].

Кроме того, активное внимание исследователей привлекли также дефекты в системе лектинового пути активации комплемента, вероятно, способствующие хронизации Нр-инфицирования и усилению ответной воспалительной реакции в слизистой желудка и 12-перстной кишки. Лектины — общий термин протеинов, способных к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки и, одновременно, со специфическими протеазами обладают собственно MBL и фиколины.

Образование сложного комплекса приводит, в итоге, к активации системы комплемента. Маннозосвязывающий лектин (Mannose-bindinglectin, MBL) — паттерн-распознающий острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации лектинового пути системы комплемента и опсонизации. Значительная часть человеческой популяции имеет врожденно низкий уровень продукции и/или низкую функциональную активность MBL и фиколина вследствие носительства различных вариантов гена MBL2, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению самых разнообразных инфекционных заболеваний.

Так, японскими исследователями было показано, что В аллель полиморфного участка rs1800450 гена маннозосвязывающего лектина (MBL2) ассоциирован с развитием выраженной атрофии слизистой, обусловленной персистенцией бактерий *Helicobacter pylori* [14]. В то же время, в этом исследовании не было найдено связи полиморфизма rs1800450 ни с самим фактом Нр-инфицирования, ни с развитием эрозий и язв. Ранее была продемонстрирована способность маннозосвязывающего лектина (MBL) фиксироваться на липополисахаридных компонентах оболочки Нр и активировать комплемент [7]. Была установлена повышенная экспрессия гена MBL2 в клетках слизистой желудка при Нр-ассоциированном гастрите у детей [3], а также ассоциация определенных гаплотипов гена MBL2 с предрасположенностью к формированию хронической Нр-инфицированности и риском развития рака желудка [2, 13, 15].

Данные о подобных связях среди европеоидов России до настоящего времени в доступной нам литературе не описаны.

Материалы и методы

У 93 подростков-европеоидов в возрасте 12–17 лет, направленных на обследование в гастроэнтерологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск) в связи с рецидивирующей абдоминальной болью, были проведены сбор анамнеза, общеклинические методы обследования и фиброгастроскопия, после чего было сформировано две клинических группы — в первую вошли подростки с эрозивно-язвенным поражением желудка и/или 12-перстной кишки на момент обследования или в анамнезе (41 пациент), вторую составили подростки без эрозивно-язвенных поражений с диагностированными функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (57 пациентов). Всем подросткам было прове-

дено тестирование на наличие антигена бактерии *Helicobacter pylori* в кале иммуноферментным методом с использованием специфических моноклональных антител (Immundiagnostik, Германия), а также тестирование на наличие антител против СаgА антигена *Helicobacter pylori* иммуноферментным методом (Вектор-Бест, Россия) и генотипирование аллельных вариантов генов MBL2 и FCN2. В качестве дополнительного контроля была использована популяционная выборка новорожденных-европеоидов, родившихся в г. Красноярске: ДНК была выделена из 203 проб сухой капли крови (использован банк КГУЗ «Красноярский краевой консультативно-диагностический центр медицинской генетики»).

Выделение ДНК проведено с использованием набора «DIAtomDNAprep» (Изоген, Россия). Генотипирование аллельных вариантов генов MBL2 и FCN2 осуществлено методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) специфических участков генома. Амплификация фрагмента ДНК генов проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими олигонуклеотидными праймерами, фланкирующими участок гена, содержащий полиморфизм. Гидролиз полученного фрагмента ДНК осуществлен с помощью специфических эндонуклеаз рестрикции. Исследуемые мутации в гене MBL2: codon 57 (rs11800451), codon 54 (rs1800450), находятся в 1 экзоне и амплифицировались с использованием пары праймеров 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC-3' и 5'-CAGGCAGTTTCTCTGGAAGG-3', температура отжига составляла 60°C, амплифицируемый фрагмент составлял 349 пар оснований. Для гидролиза использовались эндонуклеазы рестрикции MboII (rs11800451) и AccBI I (rs1800450). Мутации в гене FCN2: +6359C>T (rs17549193), (p.T236M); +6424G>T (rs7851696), (p.A258S) находятся в 8 экзоне и амплифицировались с использованием пары праймеров 5'-CTGCCTGTAACGATGCTCAC-3' и 5'-ATCCTTCCCCGACTTCCAG-3', температура отжига составляла 60°C, амплифицируемый фрагмент составлял 237 пар оснований. Для гидролиза использовались эндонуклеазы рестрикции HpySE526 I (rs17549193) и MroXI (rs7851696). Далее проводилось электрофоретическое разделение продуктов рестрикции и визуализация генотипов в ультрафиолетовом свете.

Ассоциацию между заболеванием/Нр-статусом и генотипом определяли с помощью критерия χ^2 , сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и популяционной выборкой новорожденных. В связи со значительной неоднородностью анализируемых групп

по возрасту (подростки/новорожденные) перед сравнением проводили анализ соответствия выборок равновесию Харди–Вайнберга. Если распределение частот генотипов хотя бы в одной из сравниваемых групп демонстрировало отклонение от закона Харди–Вайнберга ($p < 0,1$) для анализа использовали общую модель наследования (тест хи-квадрат, $df = 2$), при соблюдении закона в обеих сравниваемых выборках использовали мультипликативную модель наследования (тест хи-квадрат, $df = 1$). Показатели «отношения шансов» (OR-odds ratio) с 95% доверительным интервалом рассчитывали с помощью on-line калькулятора (<http://gen-exp.ru>).

Результаты и обсуждение

Ген MBL2, расположенный в хромосомном участке 10q11.2, кодирует продукцию маннозсвязывающего лектина. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов, как в промоторном, так и в кодирующем регионах гена MBL2, которые влияют на экспрессию и функциональную активность протеина. В этой связи наиболее исследованы три полиморфных кодона 1 экзона гена MBL2: 52 (rs5030737), 54 (rs1800450) и 57 (rs1800451), варианты аллели которых обозначаются как D, B и C, соответственно, а дикий аллель — A. Наличие любого из этих трех вариантов аллелей обозначается как O-аллель и приводит к одинаковому результату — экспрессии нестабильного и функционально дефектного MBL, что проявляется его низкой плазменной концентрацией и редуцированной способностью активировать компонент [9].

В настоящее время предполагается, что для мутации rs17549193 наличие вариантного аллеля T (генотипы СТ и ТТ) сопряжено с низкой авидностью фиколина к патогенам. Противоположная ситуация наблюдается с мутацией rs7851696, где, по всей вероятности, с низкой авидностью сопряжен нормальный (дикий) вариант гена FCN2 (генотип GG). Например, было показано, что генетические полиморфизмы в 8 экзоне гена FCN2, приводящие к аминокислотной замене аланина на серин (p.A258S, мутация +6424G>T) повышают способность фиколина прикрепляться к углеводным компонентам бактерий, а тирозина на метионин (p.T236M, мутация +6359C>T) снижают такую способность [5].

Нами были изучены распределения генотипов 54 (rs1800450) и 57 (rs1800451) кодонов гена MBL2 и распределения генотипов по мутациям rs17549193 и rs7851696 гена FCN2 в выделенных клинических группах подростков и у новорожденных г. Красноярска.

Вариантный аллель полиморфного участка rs1800451 гена MBL2 был выявлен только в одном случае среди всех обследованных: у одного новорожденного в популяции г. Красноярск был выявлен генотип CC, во всех остальных образцах ДНК был установлен генотип AA. Согласно имеющимся у нас данным литературного поиска, крайне редкая встречаемость аллеля C в 57 кодоне гена MBL2 впервые на эпидемиологическом уровне описана нами в настоящем исследовании для европеоидов Центральной Сибири. Ранее редкая встречаемость мутации в 57 кодоне гена MBL2 была показана для кавказоидных, но не для африканоидных популяций [8].

Распределение MBL2 (мутация rs1800450) и FCN2 (мутации rs17549193 rs7851696) генотипов у подростков г. Красноярск с наличием и отсутствием антител против CagA штамма бактерии Hp, а также в популяционной выборке новорожденных-европеоидов г. Красноярск представлены в таблице.

Из полученных нами данных следует, что носительство редкого аллеля В полиморфного

участка rs1800450 гена MBL2 и гомозиготного состояния по редкому аллелю Т полиморфного участка rs17549193 гена FCN2 ассоциированы с повышенным риском носительства высокопатогенного CagA штамма бактерии Hp (OR = 2.36 (1.03–5.4), p = 0.04 и OR = 5.69 (1.08–29.99), p = 0.04, соответственно). Распространенность указанных генетических вариантов в популяционной выборке новорожденных имело промежуточный характер, что дополнительно подтверждает европеоидную принадлежность выборок и несмещенный характер включения в основные тестируемые группы.

Выше было показано, что согласно литературным данным указанные редкие генетические варианты ассоциированы с низкой плазменной концентрацией и/или низкой функциональной активностью маннозосвязывающего лектина и L-фиколина. Таким можно констатировать, что врожденные нарушения лектинового пути активации комплемента являются фактором риска хронического инфицирования высокопатогенным CagA штаммом бактерии Hp и фор-

Таблица. Распределение MBL2 и FCN2 генотипов у подростков г. Красноярск с наличием и отсутствием антител против CagA штамма *Helicobacter pylori*, а также в популяционной выборке новорожденных-европеоидов г. Красноярск, абс. (%)

Table. Distribution of MBL2 and FCN2 genotypes in adolescents with/without *Helicobacter pylori* CagA strain-specific antibodies residing in Krasnoyarsk compared to Caucasian newborn population control sample, abs. (%)

MBL2 и FCN2 генотипы MBL2 and FCN2 genotypes		Подростки с наличием Anti-CagA Anti-CagA+ adolescents (n = 35)	Подростки без наличия Anti-CagA Anti-CagA- adolescents (n = 58)	Новорожденные Newborns (n = 203)	OR, p*
		1	2	3	
MBL2 rs1800450	AA	21 (60,0%)	46 (79,3%)	145 (71,8%)	OR1–2 = 2,36 (1,03–5,4), p = 0,04 Рассчитано для аллеля В, мультипликативная модель наследования, тест хи-квадрат, df = 1 Calculated for allele В, multiplicative model of inheritance, chi-square test, df = 1 OR2–3 = 14,58 (0,87–244,18), p = 0,03 Рассчитано для генотипа ВВ, общая модель наследования, тест хи-квадрат, df = 2 Calculated for the ВВ genotype, general inheritance model, chi-square test, df = 2
	AB	13 (37,1%)	12 (20,7%)	35 (17,3%)	
	BB	1 (2,9%)	0 (0%)	22 (10,9%)	
	В**	0,214	0,103	0,196	
FCN2 rs17549193	CC	18 (51,4%)	26 (45,6%)	72 (35,4%)	OR1–2 = 5,69 (1,08–29,99), p = 0,04 Рассчитано для генотипа ТТ, общая модель наследования, тест хи-квадрат, df = 2 Calculated for the ТТ genotype, general inheritance model, chi-square test, df = 2
	CT	11 (31,4%)	29 (50,9%)	112 (55,2%)	
	TT	6 (17,2%)	2 (3,5%)	19 (9,4%)	
	Т**	0,329	0,289	0,369	
FCN2 rs7851696	GG	32 (91,4%)	46 (80,7%)	174 (85,7%)	
	GT	2 (5,7%)	11 (19,3%)	27 (13,3%)	
	TT	1 (2,9%)	0 (0%)	2 (1,0%)	
	Т**	0,057	0,096	0,076	

Примечание. *Представлены только данные с p ≤ 0,05; **в строке представлены частоты вариантных аллелей в обследованных группах.
Note. *The data with significance set at p ≤ 0.05 are solely presented; **frequency of variant alleles in the examined groups is shown.

мирования эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у подростков.

Наши данные согласуются с исследованием ассоциации генетических маркеров врожденного нарушения лектинового пути активации комплемента с предрасположенностью к формированию хронической Нр-инфицированности, к более агрессивному течению Нр-индуцированного воспаления слизистой и риском развития рака желудка [3, 13–15]. Кроме того, недавнее исследование E. Mortazavi et al. продемонстрировало сходные с нашими результаты: MBL2 rs1800450 ВВ генотип в 4 раза повышал риск инфицирования CagA штаммом бактерии Нр у пациентов с диабетом II типа [12].

Возможными механизмами вовлечения выявленных нами врожденных нарушений лектинового пути активации комплемента в сложный патогенез формирования эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки могут быть:

1. нарушение процессов опсонизации и фагоцитоза бактерии Нр, способствующих переходу первичного инфицирования в хроническую персистенцию. По всей вероятности, такое нарушение в большей степени характерно для случаев инфицирования CagA штаммом бактерии;

2. имеющиеся доказательства возможности интрацеллюлярной персистенции Нр в клетках слизистой желудка позволяет предположить участие лектин-ассоциированного фагоцитоза в механизмах клиренса инфицированных клеток [3, 6]. Соответственно, нарушение указанного процесса санации может приводить

к интраслизистой диссеминации бактерии и усилению воспалительного процесса;

3. снижение функциональной активности лектинового пути активации комплемента может модифицировать про- и противовоспалительные механизмы, опосредованные другими иммунными (TLR2, MYD88, NEMO, цитокиновый ответ) и неиммунными механизмами;

4. неэффективный/незавершенный лектин-ассоциированный фагоцитоз экстрацеллюлярных бактерий и инфицированных клеток может приводить к избыточному рекрутингу нейтрофилов в очаг воспаления, что приводит к более выраженному воспалительному процессу, атрофии/деструкции тканей и формированию эрозий и язв слизистой.

Выводы

1. Носительство редкого аллеля В полиморфного участка rs1800450 гена MBL2 и гомозиготного состояния по редкому аллелю Т полиморфного участка rs17549193 гена FCN2 ассоциированы с повышенным риском хронической инфицированности высокопатогенным CagA штаммом бактерии Нр (OR = 2,36 (1,03–5,4), $p = 0,04$ и OR = 5,69 (1,08–29,99), $p = 0,04$, соответственно).

2. Врожденные нарушения лектинового пути активации комплемента могут являться дополнительным фактором риска хронического инфицирования высокопатогенным CagA штаммом бактерии Нр и формирования эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у подростков.

Список литературы/References

1. Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Прахин Е.И., Анисимова Е.Н., Шубина М.В., Горбачева Н.Н. Инфицированность бактерией *Helicobacter pylori* у подростков г. Красноярск с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 5. С. 5–21. [Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Prakhin E.I., Anisimova E.N., Shubina M.V., Gorbacheva N.N. Infection with the bacterium *Helicobacter pylori* in adolescents in Krasnoyarsk with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*, 2017, vol. 15, no. 5, pp. 5–21. doi: 10.20953/1727-5784-2017-5-15-21 (In Russ.).]
2. Baccarelli A., Hou L., Chen J., Lissowska J., El-Omar E.M., Grillo P., Giacomini S.M., Yaeger M., Bernig T., Zatonski W., Fraumeni J.F. Jr., Chanock S.J., Chow W.H. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int. J. Cancer*, 2006, vol. 119, no. 8, pp. 1970–1975. doi: 10.1002/ijc.22075
3. Bak-Romaniszyn L., Cedzynski M., Szemraj J., St Swierzko A., Zeman K., Kaluzynski A., Planeta-Malecka I. Mannan-binding lectin in children with chronic gastritis. *Scand. J. Immunol.*, 2006, vol. 63, no. 2, pp. 131–135. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01719.x
4. Chmiela M., Karwowska Z., Gonciarz W., Allushi B., Staczek P. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2017, vol. 23, no. 9, pp. 1521–1540. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1521
5. Herpers B.L., Immink M.M., De Jong B.A., Van Velzen-Blad H., De Jongh B.M., Van Hannen E.J. Coding and non-coding polymorphisms in the lectin pathway activator L-ficolin gene in 188 Dutch blood bank donors. *Mol. Immunol.*, 2006, vol. 43, no. 7, pp. 851–855. doi: 10.1016/j.molimm.2005.06.035
6. Ko G.H., Kang S.M., Kim Y.K., Lee J.H., Park C.K., Youn H.S., Baik S.C., Cho M.J., Lee W.K., Rhee K.H. Invasiveness of *Helicobacter pylori* into human gastric mucosa. *Helicobacter*, 1999, vol. 4, no. 2, pp. 77–81.
7. Kuipers S., Aerts P.C., Van Dijk H. Differential microorganism-induced mannose-binding lectin activation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2003, vol. 36, no. 1–2, pp. 33–39.
8. Lipscombe R.J., Sumiya M., Hill A.V., Lau Y.L., Levinsky R.J., Summerfield J.A., Turner M.W. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum. Mol. Genet.*, 1992, vol. 1, no. 9, pp. 709–715.
9. Lipscombe R.J., Sumiya M., Summerfield J.A., Turner M.W. Distinct physicochemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology*, 1995, vol. 85, no. 4, pp. 660–667.

10. Ma J., Wu D., Hu X., Li J., Cao M., Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection and Helicobacter pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4: e0176463. doi: 10.1371/journal.pone.0176463
11. Miftahussurur M., Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 9, no. 12, pp. 1535–1547. doi: 10.1586/17474124.2015.1095089
12. Mortazavi E., Eslami B., Aghahosseini P., Ahron F., Amininejad A., Mahmoodi S., Satarpour H., Radmanesh N., Rassi H. Association of mannose-binding lectin rs1800450 and tumor necrotic factor-alpha rs1800620 polymorphism with Helicobacter pylori in type II diabetes mellitus. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.*, 2017, vol. 36, no. 5, pp. 236–241. doi: 10.1089/mab.2017.0039
13. Scudiero O., Nardone G., Omodei D., Tatangelo F., Vitale D.F., Salvatore F., Castaldo G. A mannose-binding lectin-defective haplotype is a risk factor for gastric cancer. *Clin. Chem.*, 2006, vol. 52, no. 8, pp. 1625–1627. doi: 10.1373/clinchem.2006.071696
14. Tahara T., Shibata T., Wang F.Y., Nakamura M., Yamashita H., Yoshioka D., Okubo M., Maruyama N., Kamiya Y., Nakamura M., Fujita H., Nagasaka M., Iwata M., Takahama K., Watanabe M., Nakano H., Hirata I., Arisawa T. Mannan-binding lectin B allele is associated with a risk of developing more severe gastric mucosal atrophy in Helicobacter pylori-infected Japanese patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 21, no. 7, pp. 781–786. doi: 10.1097/MEG.0b013e328309c76b
15. Wang F.Y., Tahara T., Arisawa T., Shibata T., Yamashita H., Nakamura M., Yoshioka D., Okubo M., Maruyama N., Kamano T., Kamiya Y., Nakamura M., Fujita H., Nagasaka M., Iwata M., Takahama K., Watanabe M., Nakano H., Hirata I. Mannan-binding lectin (MBL) polymorphism and gastric cancer risk in Japanese population. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, vol. 53, no. 11, pp. 2904–2908. doi: 10.1007/s10620-008-0249-3

Авторы:

Терещенко С.Ю., д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;
Смольникова М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и физиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;
Зобова С.Н., к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия; научный сотрудник кафедры медицинской генетики и нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Tereshchenko S.Yu., PhD, MD (Medicine), Head of Clinical Department of Childhood Somatic and Mental Health, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Cell Pathology and Physiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Zobova S.N., PhD (Medicine), Leading Researcher, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation; Researcher, Department of Medical Genetics and Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.05.2018
Отправлена на доработку 05.04.2019
Принята к печати 11.04.2019

Received 14.05.2018
Revision received 05.04.2019
Accepted 11.04.2019