Ходоодны хорт хавдар болон хавдрын бус тохиолдолд Хеликобактер пилори /*Helicobacter pylori*/-ийн хоруу чанарын генийг харьцуулсан судалгаа

Б.Гаачин[1,2], Х.Оюунцэцэг[3], Н.Бира[1,4], Д.Даваадорж[1,2,4], С.Бадамжав[1,4], Н.Баярмаа[1,4], А.Энх-Амар[1,2,4], О.Баярсайхан[1,2,4], М.Бадрах[1,2,4], Б.Гантуяа[1,2,4]

[1]АШУҮИС, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим
[2]Баянзүрх эмнэлэг, Насанд хүрэгчдийн өвчин судлалын төв
[3]АШУҮИС, Монгол-Японы эмнэлэг, Дурангийн тасаг
[4]Дотрын тасаг
Цахим хаяг: gantuya@mnums.edu.mn, Tel: 94088505

Түлхүүр үг:

CagPAI- cytotoxin associated gene pathogenicity island
Хеликобактер пилори
Ходоодны хавдар
Монгол улс

Товч утга:

Үндэслэл: Дэлхийд ахиндходоодны хавдрын өвчлөл болон нас баралтаар Монгол улс 1-р байранд орж байна[1]. Хеликобактер пилори (*Hp*) нь ходоодны хорт хавдар үүсгэх гол шалтгаан болдог. Өмнөх судалгаанаас харахад хөгжиж буй орнууд тухайлбал Африкын улс орнууд, Энэтхэг, Бангладеш зэрэг улс орнуудтай адил Монголчуудын дунд *Hp*-ийн халдварын тархалт 70% байгаа нь тогтоогдсон[2]. Сонирхолтой нь дээрх хөгжиж буй орнуудад *Hp*-ийн халдварын тархалт өндөр хэдий ч ходоодны хорт хавдрын тохиолдлоор доогуурт ордог нь судлаачдын анхаарлыг ихээр татдаг. Үүнийг CagA хоруу чанарын генийн генотип болон CagA генийг эзэн эс рүү оруулах үүргийг гүйцэтгэдэг CagPAI иж бүрдлийн генүүдийн ялгаатай байдалтай холбон тайлбарладаг. Манай улсад *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийн нарийвчилсан судалгаа хийгдээгүй байна. **Зорилго:** Ходоодны хорт хавдар ба хавдрын бус тохиолдлын үед *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийг судлах. **Арга аргачлал:** Ходоодны биж хам шинж бүхий, 18 наснаас дээш Монгол улсын иргэнийг сайн дурын үндсэн дээр хамруулан ходоодны хавдар ба хавдрын бус тохиолдлуудад ходоодны дуран, ходоодны гистологи шинжилгээ, Хеликобактери пилорийн өсгөвөр, түүний удмын дарааллыг тогтоох агшингийн судалгааг хийж гүйцэтгэсэн. Ходоодны хорт хавдрын оношилгоог Лауренсийн ангилалаар тодорхойлон *Hp*-ийн халдварыг өсгөвөрлөсний дараа CagPAI иж бүрдлийн генүүдийг илрүүлж статистик боловсруулалт хийсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагсдын дундаж нас 48 байсан ба хүйсийн харьцаа (эр:эм) 1:1 байв. Ходоодны хорт хавдаргүй 72.22% (n=39), хорт хавдар оношлогдсон 27.77% (n=15) тохиолдол байлаа. *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдэл генийг тодорхойлоход хавдаргүй тохиолдолын 79.5% (n=31)-д CagPAI иж бүрдэл бүрэн байгаа нь тогтоогдсон бол хавдартай тохиолдолд 100% (n=15) илэрсэн (p>0.05) үзүүлэлттэй байлаа. **Дүгнэлт:** Ходоодны хорт хавдар оношлогдсон үйлчлүүлэгчдийн дунд тархсан *Hp*-ийн хоруу чанарын CagPAI иж бүрдлийн 26 генүүд бүгд тодорхойлогдож байгаа нь CagA онкоген ууралг эзэн эсэд бүрэн нэвтрэн орох чадамжтай байгааг харуулж байна.

Үндэслэл: 2021 оны дэлхий дахинд бүртгэгдсэн ходоодны хавдрын өвчлөл болон нас баралтаар Монгол улс 1-р байранд орж байна[1]. Ходоодны хавдрын гол шалтгааныг Нр-ийн гэж үздэг бөгөөд *Hp*-ийн тархалт болон хавдрын эрсдэл улс орон бүрт өөр өөр байна. Өмнөх судалгаанаас харахад хөгжиж буй орнууд тухайлбал Африкын улс орнууд, Энэтхэг, Бангладеш зэрэг улс орнуудтай адил Монголчуудын дунд *Hp*-ийн халдварын тархалт 70-80% байгаа нь тогтоогдсон[2]. Ходоодны хорт хавдрын тохиолдол өндөртэй улс орнуудад *Hp*-ийн халдварын тархалт Япон-39.3%, Солонгос-59.6%, Хятад-58.7% байна. Гэтэл ходоодны

хорт хавдрын тохиолдол багатай зарим улс орнуудад тухайлбал Бангладеш-92%, Энэтхэг-79%[3] зэрэг улс орнуудад *Hp*-ийн халдварын тархалт өндөр байгаа нь судлаачдын анхаарлыг ихээр татдаг. Үүнийг CagA хоруу чанарийн генотип болон CagPAI иж бүрдлийн генүүдийн ялгаатай байдалтай холбон тайлбарладаг.

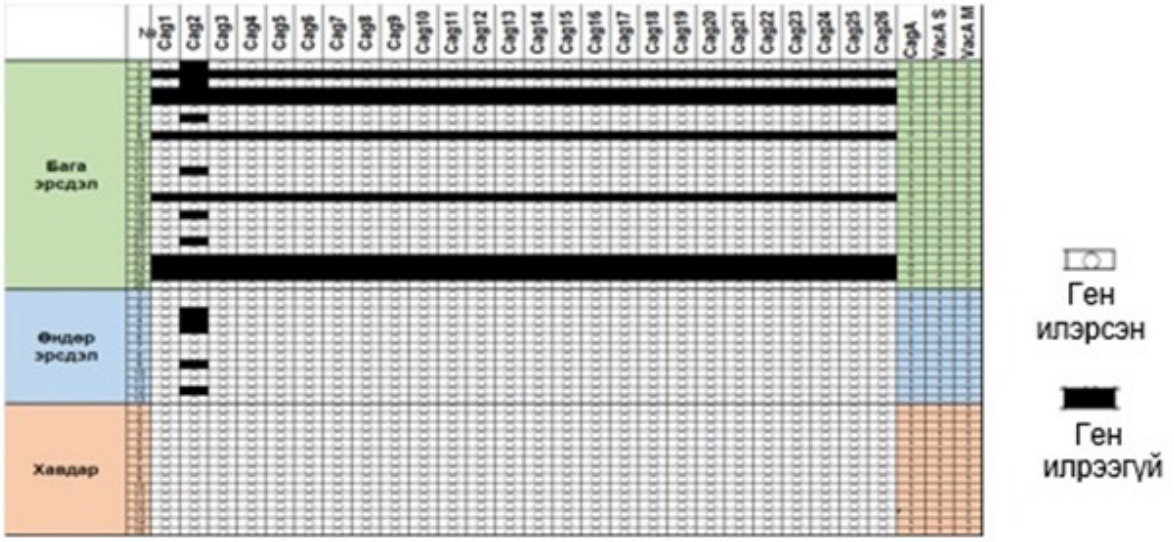
Одоогоор *Hp*-ийн 2600 гаруй генийг илрүүлээд байна. Эдгээрээс ходоодны хорт хавдрын үүслийн эмгэг жамд CagA болон CagPAI генийн иж бүрдлүүдийг хамгийн ихээр хамааралтай байна гэж үзэж байна. CagA онкоген уургийг эсийн дотор ороход тусалдаг 1-26 тооны бүлэг генийг CagPAI (cytotoxin-associated gene pathogenicity island) хэмээн нэрлэдэг[4]. Олон улсын судалгаануудаас үзэхэд CagPAI генийн иж бүрдэл нь улс орон бүрт ялгаатай байдлаас хамаарч улс орнуудад өвчлөл болон нас баралтын түвшин ялгаатай байна. Манай улсад *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийн нарийвчилсан судалгаа хараахан хийгдээгүй байна.

Зорилго: Ходоодны хорт хавдар ба хавдрын бус тохиолдлын үед *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийг судлах.

Зорилт: Эмнэлзүйн тохиолдлуудад CagPAI арлын иж бүрдэл генүүдийг тодорхойлох.

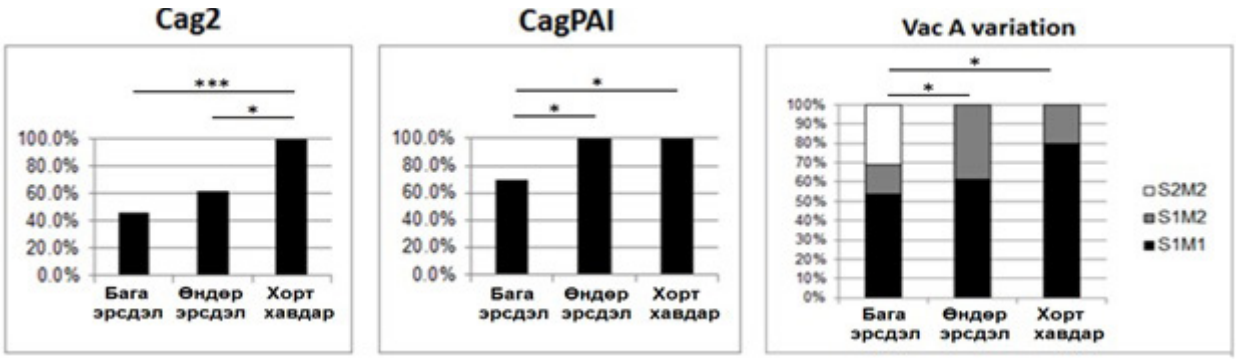
Судалгааны ажлын арга зүй: Бид судалгаандаа 18-аас дээш насны ходоодны биж шинж бүхий үйлчлүүлэгчдийг судалгаанд хамруулан агшингийн судалгаа хийсэн. Анагаах Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Ёс зүйн хорооны хурлаар орж зөвшөөрөл авсан болно. Ходоодны дурангийн шинжилгээ хийх явцад ходоодны салстаас *Hp*-ийн өсгөвөр, уреазийн сорил, гистологийн шинжилгээнд зориулан тус тус 5 эд авсан. Ходоодны хорт хавдрын оношилгоог Лауренсийн ангилалаар тодорхойлсон[5]. Ходоодны үрэвслийн байдлыг шинэчилсэн Сиднейн ангилалд үндэслэн ходоодны хавдрын бага болон өндөр эрсдэлтэй бүлгийг тогтоосон[6]. *Hp*-ийн цэвэр өсгөвөрөөс QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA) цомгийг үйлдвэрээс гаргасан зааврын дагуу ашиглаж бактерын ДНХ-г ялган авсан. *Hp*-ийн хоруу чанарын факторын шинжилгээг өвөрмөц праймар ашиглан полимеразийн гинжин урвалаар илрүүлсэн. Статистик боловсруулалтыг Хи-квадрат тестийн аргаар тооцоолсон. Судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) программ ашиглан гүйцэтгэв.

Үр дүн: Бидний судалгаанд 19-81 насны нийт 54 үйлчлүүлэгчид хамрагдсан бөгөөд дундаж нас 48 байсан ба хүйсийн харьцаа (эр:эм) 1:1 байлаа. Судалгаанд хамрагдсан үйлчлүүлэгчдийн 72.22% (ходоодны хавдрын бага эрсдэлтэй n=26, өндөр эрсдэлтэй n=13) хавдаргүй, 27.77% (n=15) ходоодны хорт хавдар оноштой байв. Энэхүү өвчлөлийн бүлгээр *Hp*-ийн хоруу чанарын ген CagA болон VacA генийн хувилбарууд, CagPAI арлын генүүдийг нийт тохиолдолуудад бүдүүвчлэн харуулав. (Зураг 1).



Зураг 1. CagPAI иж бүрдэлийн илрэл

Hp-ийн хоруу чанарын ген Cag2 болон VacA генийн хувилбар, CagPAI арлын генүүдийн бүрэн илэрсэн байдлыг тодорхойлоход хавдаргүй тохиолдлын 79.5% (n=31)-д CagPAI иж бүрдэл бүрэн байгаа нь тогтоогдсон бол хавдартай тохиолдолд 100% илэрсэн (n=15). Ходоодны хорт хавдар ба хавдрын бага болон өндөр эрсдэлт байдлаар авч үзсэн үр дүнг дараах зургаар тус тус харуулав (Зураг 2).



Зураг 2. Хеликобактер пилорийн хоруу чанарын генүүдийг өвчлөлийн байдлаар харуулсан дүн

* p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

Хэлцэмж: Бид энэхүү судалгаагаараа Монгол улсад тэр дундаа ходоодны хорт хавдар оношлогдсон үйлчлүүлэгчдийн дунд *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийг анх удаа судлан тогтоолоо. Бид судалгааныхаа үр дүнг ходоодны хорт хавдар их болон бага тохиолддог улс орнуудын *Hp*-ийн CagPAI иж бүрдлийн генүүдийг судалсан судалгааны ажлуудтай харьцуулан дэлхийн 53 өөр газарзүйн байршлыг хамруулсан судалгаанд дүн шинжилгээ хийж үзэхэд Hp-ийн хоруу чанарын CagPAI бүрдэл генийн илрэл 24.4%-98.8% байгаа бөгөөд энэхүү тооноос хамаарч халдварлуулах чадвар цаашлаад өвчлөл, ходоодны хорт хавдар үүсгэх байдал нь өөр өөр байна[7-11].

Дэлхийд ходоодны хорт хавдрын тохиолдолоор манай орны дараа орох *Hp*-ийн CagA зүүн Азийн хэв шинж бүхий Япон, Хятад, Солонгос улсуудад CagPAI-ийн иж бүрдэл 80%-иас дээш байхад *Hp*-ийн CagA барууны хэв шинжтэй Энэтхэг, Тайланд, Бангладеш зэрэг улс орнуудад 74.6%-аас бага хувьтай байна. Манай орны хувьд *Hp*-ийн хоруу чанарын CagPAI генийн иж бүрдэл хавдаргүй тохиолдолын 79.5%-д байсан бол хавдартай тохиолдолд 100% илэрч байгаа нь эмгэг үүсгэх чадвар өндөр байгааг харуулж байна. Иймээс хоруу чанарын генүүдийн судалгааг нарийвчлан судалж эмгэг төрөгч шинж чанаруудыг улс орон, хэв шинж тус бүрт судлах шаардлагатай болж байна.

Дүгнэлт: Ходоодны хорт хавдар оношлогдсон Монгол иргэдийн дунд тархсан *Hp*-ийн хоруу чанарын CagPAI иж бүрдлийн 26 генүүд бүгд тодорхойлогдож байгаа нь CagA онкоген ууараг эзэн эсэд бүрэн нэвтрэн орох чадамжтай буюу хоруу чанар өндөртэй байгааг харуулж байна.

Талархал: Дээрх судалгааг хийхэд тусалсан Анагаахын шинжлэх ухааны их сургуулийн Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим, Япон улсын Ойта их сургуулийн Молекул эмгэг судлалын тэнхим,Хавдар судлалын үндэсний төвийн Дурангийн тасаг болон Ерөнхий мэс заслын тасгийн эрдэмтэн багш, эмч нар болон бусад тусалж дэмжсэн хүмүүстээ гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *GLOBOCAN 2021; http://globocan.iarc.fr/*
2. *B.Gantuya, Kh.Oyuntsetseg,T,Tserentogtokh et.al.,"Helicobacter pylori study review among nongolioan population"Mongolian journal of Gastroenterology and Hepatology 2019.p.83*
3. *Kwong Ming Fock and Tiing Leong Ang et.al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia. Journal of Gastroenterology and Hepatology. (2010) 479–486*
4. *Masanori Hatakeyama Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer ''PMID: 28413197 2017 Apr 11; 93(4): 196–219.*
5. *Bing Hu, 1 Nassim El Hajj,2 Scott Sittler, 1 Robert Barnes,1Aurelia Meloni-Ehrig3 et.al." Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology" Journal of Gastrointestinal Oncology. PMID: 22943016. 2012 Sep; 3(3): 251–261.*
6. *Dixon, Michael F, Genta, Robert, Yardley John, Correa et .al '' Classification and Grading of GastritisThe Updated Sydney System" The American Journal of Surgical Pathology: October 1996 - p 1161-1181*
7. *Aboudou Raïmi Kpossou et.al. ''Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric preneoplastic lesions in patients admitted for upper gastro-intestinal endoscopy in Cotonou (Benin Republic)" J Gastroenterology & Hepatology: Open Access, 2020;11(6):208–213.*
8. *Hanfu Su, Kavinda Tissera, Sungil Jang et.al," Evolutionary mechanism leading to the multi-cagA genotype in Helicobacter pylori" 2019 Aug 1. doi: 10.1038/s41598-019-47240-2. P 5-7*
9. *L T Nguyen, T Uchida, Y Tsukamoto et.al."Clinical relevance of cagPAI intactness in Helicobacter pylori isolates from Vietnam" 2010 European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 29(6):651-60*
10. *Wongwarut Boonyanugomol et.al." Genetic variation in the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori strains detected from gastroduodenal patients in Thailand"Brazilian Journal of Microbiology 51, pages1093–1101(2020*
11. *Evolutionary mechanism leading to the multi-cagA genotype in Helicobacter pylori Scientific Reports. 9:11203 (2019)*

The virulence factor genes of *Helicobacter pylori* study among gastric cancer and non-gastric cancer patients

B.Gaachin[1,2], Kh.Oyuntsetseg[3], N.Bira[1,4], D.Davaadorj[1,2,4], S.Badamjav[1,4], N.Bayarmaa[1,4], A.Enkh-Amar[1,2,4], O.Bayarsaikhan[1,2,4], M.Badrakh[1,2,4], B.Gantuya[1,2,4]

[1]Department of Gastroenterology, MNUMS, Ulaanbaatar, Mongolia
[2]Bayanzurkh hospital-Internal Medicine Unit
[3]Endoscopy Unit, Mongolia-Japan teaching hospital
[4]Internal Medicine Unit
Email: gantuya@mnums.edu.mn, Tel: 94088505

Background: Mongolia ranks first in the world by the incidence and mortality of gastric cancer[1]. The *Helicobacter pylori* /*H.p*/ is considered as the major cause of gastric cancer. Previous studies have shown that the prevalence of *H.p* infection among Mongolians is around 70%, as in developing countries such as Africa and India and Bangladesh[2]. Interestingly, although the prevalence of *H.p* infection is high in these developing countries, the incidence of gastric cancer is low. This can be explained by the differences in the genotype of the CagA toxicity and the genes of the CagPAI assembly. There is no detailed study of the genes of the CagPAI assembly of *H.p* in Mongolia.
Aim: To study of *Helicobacter pylori* CagPAI gene assembly among gastric cancer and non-gastric cancer patients
Materials and methods: A cross-sectional study was conducted among Mongolian adult patients. Gastric endoscopy, gastric histology, *H.p* isolation, and its gene sequence were performed in gastric cancer and non-gastric cancer cases. The diagnosis of gastric cancer was determined by the Lawrence classification. After culturing *H.p* infection, the gene sequence of the CagPAI complex genes was determined and statistically processed.
Result: The average age of the participants was 48 and sex ratio was 1:1. The 72.22% (n=39) of the participants was non-cancer and the 27.77% (n=15) of the participant diagnosed with cancer. The CagPAI complete genes of *Helicobacter pylori* was 79.48% (31/39) in non-gastric cancer patients and 100% (15/15) in gastric cancer patients.
Conclusion: All 26 genes of the *H.pylori* CagPAI complex genes determined in Mongolian patients who diagnosed with gastric cancer which indicating that all CagA oncogenic protein is able to be injected to the host cells.

Keywords: CagPAI-cytotoxin associated gene pathogenicity island, Helicobacter pylori, gastric cancer, Mongolia