

На правах рукописи

Коган Наталья Юрьевна

РОЛЬ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ  
(BCL-2, KI-67) И АПОПТОЗА ЭПИТЕЛИОЦИТОВ  
ЖЕЛУДКА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И  
ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский военно-медицинский институт»  
Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

*доктор медицинских наук доцент **Осадчук Алексей Михайлович***

Официальные оппоненты:

*доктор медицинских наук профессор **Алексеева Ольга Поликарповна***

*доктор медицинских наук профессор **Кондурцев Валерий Алексеевич***

Ведущая организация: **ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет»**

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (443079, г.Самара, пр. К.Маркса, 165 «Б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного медицинского университета (443001, г.Самара, ул.Арцыбушевская, 171).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

Захарова Н.О.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

К заболеваниям, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), традиционно относят хронический гастрит, язвенную болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки, рак желудка (РЖ). При этом воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), вызванное *H. pylori*, сопровождается нарушением клеточного обновления, на ранних этапах которого избыточная пролиферативная активность эпителиоцитов СОЖ компенсируется пропорциональным нарастанием апоптоза, а затем - пролиферативный потенциал эпителиоцитов значительно преобладает над апоптозом [Konturek PС . et al., 2003; Leite KR. et al., 2005; Penta R., et al., 2005]. От характера нарушений параметров клеточного обновления (соотношения апоптоза и пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ) зависит формирование различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с *H. pylori*. В настоящее время не остается сомнений в возможности прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита с развитием тотального гастрита с атрофией слизистой как антрального, так и фундального отделов, а также диспластических, метапластических изменений СОЖ и РЖ [Correa P., 1992; Jung J.T. et al., 2005; Shiotani A. et al., 2005]. Формирование РЖ у больных с хеликобактериозом отмечается в 2-9 раз чаще, чем у неинфицированных [Пасечников В.Д. и соавт., 2002; Аруин Л.И., 2004; Маев И.В. и соавт., 2006]. На протяжении последних десятилетий неоднократно проводились попытки прогнозирования течения хронического гастрита, риска развития язвенной болезни и РЖ [Успенский В.М., 1984; Аруин Л.И. и соавт., 1993; 1998; Голофеевский В.Ю., 2005]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в этом направлении, прогноз возникновения язвенной болезни, РЖ, мальтомы желудка и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* не всегда адекватен [Hunt J.D. et al., 2001; Shiemann U. et al., 2002]. Во многом это связано с полиэтиологичностью данных заболеваний.

В настоящее время важнейшее значение в прогрессировании нарушений клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при хеликобактерной инфекции принадлежит Ki-67, p53, PCNA, антиапоптозной молекуле Bcl-2 и апоптозу

[Аруин Л.И. и соавт., 1998; Бондаренко О.Ю. и соавт., 2003; Guarner J. et al., 2005]. Однако характер и степень изменений их показателей на пути прогрессирования хронического хеликобактерного гастрита недостаточно изучены. Неизвестны степень их изменений при аденоматозных полипах желудка, возникших на фоне атрофических и метапластических изменений СОЖ, связанных с хеликобактериозом [Ljubicic N. et al., 2002]. Наличие ЯБЖ и/или аденоматозных полипов значительно увеличивает риск возникновения РЖ. С другой стороны, эти заболевания не являются стадиями «каскада Корреа» - общепризнанной схемой реализации канцерогенеза у пациентов с *H. pylori* [Correa P., 1992]. В связи с этим, патогенетические аспекты возникновения и рецидивирования ЯБЖ и аденоматозных полипов нуждаются в дополнительном изучении.

Данные, характеризующие соотношение пролиферации и апоптоза при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*, носят противоречивый характер. Недостаточно изучена возможность обратного развития предраковых состояний и изменений под влиянием успешно выполненной эрадикационной терапии *H. pylori*. Весьма противоречивы данные по поводу проведения эрадикационной терапии *H. pylori* у больных с дистальным РЖ, перенесших субтотальную резекцию желудка [Uemura N. et al, 1997; Sung J.J. et al., 2000]. В свою очередь, решение данных вопросов позволило бы адекватно прогнозировать степень риска возникновения и прогрессии предраковых состояний и изменений, рецидивов РЖ после радикальной терапии, улучшить их раннюю диагностику и, следовательно, оптимизировать лечение заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

### **Цель исследования**

Разработать прогностические критерии возникновения и течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, на основе комплексного изучения патогенетической роли клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ, расширить понимание патогенеза возникновения эрозивно-язвенных поражений, атрофических, диспластических и неопластических изменений слизистой оболочки.

## **Задачи исследования**

1. Оценить состояние клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и механизмы его нарушения при язвенной болезни желудка, хроническом атрофическом гастрите, аденоматозных полипах и раке желудка.

2. Выявить взаимосвязь между клинико-эндоскопическими, рН-метрическими показателями, морфологическими индикаторами, инфицированностью *H. pylori* и процессами клеточного обновления при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

3. Определить влияние эрадикационной терапии *H. pylori* на клинико-эндоскопические, морфологические, рН-метрические показатели и процессы клеточного обновления при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

4. Определить прогностически значимую величину соотношения пролиферации к апоптозу эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в плане возникновения и прогрессирования заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

## **Научная новизна**

Впервые на основе изучения ядерного антигена пролиферирующих клеток (Ki-67), антиапоптозной молекулы Bcl-2 и апоптоза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка определено место язвенной болезни желудка и аденоматозных полипов, возникших на фоне хронического атрофического гастрита как стадий прогрессии заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, являющихся составной частью «каскада Корреа».

В ходе проведенного исследования достигнуто расширение представления о патогенезе заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*. Определено влияние *H. pylori* на основные показатели клеточной пролиферации у больных с заболеваниями желудка, входящими в «каскад Корреа».

## **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Вычислены прогностически и диагностически значимые для возникновения отдельных заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, показатели отношения апоптозной к пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ. Последнее позволит улучшить диагностику и прогноз заболеваний, входящих в «каскад Корреа», и, следовательно, оптимизировать проводимую терапию и си-

стему диспансерного динамического наблюдения за пациентами с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения клиники терапии Самарского военно-медицинского института.

Материалы исследования используются в учебном процессе и лекционном курсе на кафедрах терапии и терапии (усовершенствования врачей) Самарского военно-медицинского института.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Закономерности изменений клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, лежащие в основе возникновения и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, позволяют рассматривать язвенную болезнь желудка как стадию хеликобактериоза, предшествующую хроническому атрофическому гастриту, а аденоматозные полипы - как стадию, следующую после хронического атрофического гастрита и предшествующую дистальному раку желудка.

2. Прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хеликобактерной инфекции сопровождается нарастанием отношения пролиферации к апоптозу эпителиоцитов СОЖ. При этом происходит усиление как пролиферативного потенциала, выраженного через число клеток, иммунопозитивных к Ki-67, так и апоптоза эпителиоцитов слизистой желудка.

3. Эрадикация *H. pylori* сопровождается улучшением показателей клеточного обновления, что допускает частичную обратимость таких морфологических изменений слизистой оболочки желудка, как атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия.

4. В прогнозировании возникновения и течения *H. pylori* ассоциированных заболеваний ведущее место принадлежит Ki-67, отражающего степень активности пролиферативных процессов, Bcl-2, характеризующего выраженность антиапоптотной активности, отношения показателя пролиферации к апоптозу эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, степени атрофии фундального отдела желудка и pH желудочного сока.

## **Апробация работы**

Основные положения работы доложены на Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (октябрь 2006г.); на Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (октябрь 2007г.), а так же на 39-й, 40-й, 41-й итоговых научно-практических конференциях научно-педагогического состава СамВМИ (Самара, 2006, 2007, 2008).

Диссертация обсуждена на межкафедральном заседании кафедр терапии, военно-полевой терапии, амбулаторно-поликлинической помощи и терапии (усовершенствования врачей) Самарского военно-медицинского института.

## **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 работ, в том числе 2 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Оформлено и внедрено 1 рационализаторское предложение.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография включает 229 источников, из них 52 отечественной и 177 зарубежной литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Набор материала производился на базе клиник Самарского военно-медицинского института в период с 2004 по 2007 год. За данный период времени обследовано 104 больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*. Больные были разделены на 4 группы: 1-я – (30 – человек) с ЯБЖ, 2-я – (30 – человек) с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 3-я – (20 – человек) с ХАГ в сочетании с аденоматозными полипами, 4-я – (24 – человека) с РЖ.

Классификационные критерии хронического гастрита и язвенной болезни базировались на рекомендациях В.Х. Василенко и соавт. (1987), Сиднейской

систематизации 1990 года с дополнениями 1994 года в Лос-Анджелесе. Для определения степени активности гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) использовались классификационные критерии, предложенные М. Stolte et al. (1989). Для определения характера инфильтративных изменений в СОЖ пользовались рекомендациями Л.И. Аруина и соавт. (1998). Для оценки атрофических изменений использовалась Сиднейская система (1994) с дополнениями М. Dixon et al. (1996). Для оценки стадии РЖ применялась Международная классификация рака по стадиям (ВОЗ, 1965). Эндоскопическая характеристика РЖ базировалась на классификационных критериях R. Vorman и R. Shindler (1946). Для исследования были подобраны пациенты с II-III стадиями РЖ дистального типа кишечного строения, инфицированные *H. pylori*, так как только данная локализация рака связывается с *H. pylori*.

Группу сравнения составили 12 практически здоровых человека. Больные и здоровые были обследованы по единой программе, включающей клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования. Все больные наблюдались в динамике: до лечения и спустя 2 месяца после проведения эрадикационной терапии.

Всем обследованным выполнялась внутрижелудочная рН-метрия с использованием ацидогастрометра и двух электродных зондов по унифицированной методике, описанной Е.Ю. Линаром в 1968 году, в методических рекомендациях (Рига, 1968) и Ю.А. Лея (1987), с определением базальной рН в антральном отделе желудка до проведения лечения и спустя два месяца. У больных, прооперированных по поводу РЖ и у практически здоровых лиц, динамическое исследование рН не проводилось.

Гистиобактериоскопия основывалась на изучении мазков отпечатков со слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, окрашенных по Романовскому-Гимзе, а у больных прооперированных по поводу РЖ исследовались мазки отпечатки культи желудка. Оценка степени обсемененности слизистой *H. pylori* осуществлялась по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993).



В своем исследовании во всех группах обследованных больных на основании данных внутрижелудочной рН-метрии и гистиобактериоскопии использовалась трехкомпонентная схема эрадикационной терапии с обязательным включением в нее блокаторов протонной помпы. Антихеликобактерная терапия проводилась у пациентов всех групп по традиционной схеме, включающей блокатор протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в день) и 2 антибактериальных препарата (кларитромицин по 500 мг 2 р/сут и амоксициллин по 1000 мг 2 р/сут), в течение 10 дней.

Материал для цитологического и гистологического исследования забирался из антрального и фундального отделов желудка. Биопсийный материал фиксировался в 10% забуференном нейтральном формалине по Лилли в течение 24 часов с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином.

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование эпителиоцитов СОЖ проводилось в Клиниках Самарского военно-медицинского института и на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН при научном консультировании д.м.н. профессора И.М.Кветного.

Для выявления апоптотных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995).

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к маркеру пролиферирующих клеток – Ki-67 (1:100, Novocastra, USA) и к антиапоптотному белку Bcl-2 (1:100, Novocastra, USA). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные анти-мышинные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra).

Морфометрические исследования проводились с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon).

Количество Ki-67( $N_{Ki-67}$ ) и Vcl-2( $N_{Vcl-2}$ ) - иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывались на  $1 \text{ мм}^2$  с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Гибель клеток в форме апоптоза определяли по индексу апоптоза ( $I_{АПТ}$ ) по формуле:  $I_{АПТ} (\%) = N$  (число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера) /  $N$  (общее число ядер)  $\times 100$ .

Введен показатель отношения пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ к их апоптозному потенциалу  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$ , характеризующий состояние клеточного гомеостаза.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ “EXCEL” на персональном компьютере IBM “Pentium” - 4.

При обработке материала определялись средние значения, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали  $t$  - критерий Стьюдента. Между параметрами оценивались корреляционные связи.

В работе учитывались коэффициенты регрессии диагностической модели и значимости факторов по критерию Стьюдента.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Группа сравнения была представлена 12 практически здоровыми пациентами в возрасте 18-30 лет, у которых при фиброгастроуденоскопии и последующим общим морфологическом исследовании каких-либо изменений со стороны слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено не было. Показатель базальной внутрижелудочной рН-метрии был в пределах нормы и составил  $2,02 \pm 0,31$ .

Данные показателей клеточного обновления у пациентов группы сравнения указывают на равновесие процесса клеточной пролиферации эпителиоци-

тов СОЖ и апоптоза. В эпителии лиц контрольной группы IАПТ низок и составил  $0,34 \pm 0,02\%$ . Наряду с низким индексом апоптоза, эпителиоциты проявляли относительно небольшую пролиферативную активность ( $N_{Ki-67} - 1,3 \pm 0,25$ ) и незначительный антиапоптозный потенциал ( $N_{Vcl-2} - 0,85 \pm 0,49$ ). В группе практически здоровых процессы пролиферации эпителиоцитов СОЖ уравниваются их апоптозом и отношение  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$  равнялось  $0,39 \pm 0,08 \times 10^3$  (табл. 1).

Таблица 1

Показатели пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у практически здоровых

Показатели клеточного обновления	Группа сравнения, (N=12)
	Количество эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, Vcl-2 на мм <sup>2</sup> СОЖ, I <sub>АПТ</sub> и N <sub>Ki-67</sub> /I <sub>АПТ</sub> , (M±m)
N <sub>Ki-67</sub>	1,3±0,25
N <sub>Vcl-2</sub>	0,85±0,49
N <sub>Ki-67</sub> /I <sub>АПТ</sub> , ×10 <sup>3</sup>	0,39±0,08
I <sub>АПТ</sub>	0,34±0,02

Группа больных с ХАГ была представлена 30 пациентами. Возраст обследуемых колебался от 19 до 76 лет.

Показатель базальной желудочной секреции у пациентов с ХАГ равнялся  $3,49 \pm 0,6$ , что достоверно выше, чем в группе практически здоровых. Повышение базального уровня рН у пациентов с ХАГ связано с развитием атрофического процесса в слизистой оболочке фундального отдела желудка, в котором находятся париетальные клетки, ответственные за выработку соляной кислоты. При фиброгастродуоденоскопии у всех больных с ХАГ определялся отек и гиперемия антрального отдела желудка, у 50% отек и гиперемия распространялись на тело желудка и его фундальный отдел. При гистологическом исследовании биоптатов у всех больных обнаруживалась мультифокальная атрофия слизистой антрального отдела желудка, а у 53,3% - антрального отдела и тела желудка. У 26,7% больных определялась легкая метаплазия желудочного эпителия, у 60% больных умеренная и у 10% выраженная. У

подавляющего числа пациентов (63,3%) обнаруживалась - дисплазия поверхностного эпителия.

У 100% пациентов с ХАГ при гистиобактериоскопии обнаруживалась различная степень обсемененности СОЖ *H. pylori*. При этом I-степень обсеменения определялась у 43,3%, II-степень – у 50%, III-степень – у 6,7% пациентов с ХАГ.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов у лиц, страдающих ХАГ, происходило многократное нарастание пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ, что нашло отражение в увеличении количества клеток, иммунопозитивных к Ki-67 до  $71,47 \pm 4,2$  на  $\text{мм}^2$ . При этом апоптоз также возрастал ( $I_{\text{АПТ}} = 0,57 \pm 0,02$ ), однако степень его увеличения не соответствовала пролиферативной активности эпителиоцитов. Последнее объясняется генетической перестройкой отдельных клеток с появлением у них способности экспрессировать антиапоптозную молекулу Bcl-2 ( $16,01 \pm 0,94$  на  $\text{мм}^2$ ). Отставание апоптоза от пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ выразилось в многократном увеличении показателя  $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$ , что имеет важное прогностическое значение в плане развития атрофического процесса на фоне хронического неатрофического гастрита.

Проведенная эрадикационная терапия в подавляющем проценте случаев позволила достичь клинико-эндоскопической ремиссии заболевания. Активность гастрита была купирована полностью. Происходило снижение числа больных с дисплазией эпителия 1-й и 2-й степеней, что, вероятно, обусловлено воспалительным характером данных изменений. Процент дисплазий 3-й степени оставался прежним. Выраженность атрофических и метапластических изменений после проведенной эрадикационной терапии не изменялась.

Спустя 2 месяца после проведения эрадикационной терапии, у больных с ХАГ отмечалось достоверное снижение всех исследуемых иммуногистохимических показателей (табл. 2).

## Показатели клеточного обновления пациентов с ХАГ до проведения эрадикационной терапии и спустя 2 месяца

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, Vcl-2 на мм <sup>2</sup> СОЖ, I <sub>АПТ</sub> и N <sub>Ki-67</sub> /I <sub>АПТ</sub> , (M±m)			
	N <sub>Ki-67</sub>	N <sub>Vcl-2</sub>	N <sub>Ki-67</sub> /I <sub>АПТ</sub> , 10 <sup>3</sup>	I <sub>АПТ</sub>
Практически здоровые (N=12)	1,3±0,25	0,85±0,49	0,39±0,08	0,34±0,02
ХАГ (N=30)	$\frac{71,47 \pm 4,2^*}{45,05 \pm 3,24^{**}}$	$\frac{16,01 \pm 0,94^*}{12,33 \pm 0,78^{**}}$	$\frac{12,62 \pm 0,88^*}{10,44 \pm 0,85^{**}}$	$\frac{0,57 \pm 0,02^*}{0,44 \pm 0,02^{**}}$

**Примечание:** в числителе указаны показатели клеточного обновления до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после ее назначения. \*(P<0,05)-различие со здоровыми, \*\*(P<0,05)- с соответствующим показателем в период обострения.

Исходя из существующей теории канцерогенеза, пропорциональное сокращение пролиферации и апоптоза эпителиоцитов СОЖ не снижает риск прогрессирования структурных изменений и возникновения РЖ [Murakami K. et al., 1997; Tucci A. et al., 1998]. Наши данные свидетельствуют о том, что при эрадикации *H. pylori* у пациентов с ХАГ происходит более значимое, сравнительно с апоптозом, падение пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ, что улучшает прогноз заболевания.

Группа больных с ЯБЖ была представлена 20 пациентами. Возраст обследованных колебался от 21 до 75 лет.

Клиническая симптоматика ЯБЖ в периоде обострения в целом не отличалась от описанной в классической медицинской литературе. При фиброэзофагогастродуоденоскопии, наряду с признаками хронического антрального гастрита, у всех пациентов обнаруживались язвенные дефекты. Как правило, язвы были одиночными и располагались в антральном отделе желудка. У больных с ЯБЖ определялась, чаще всего, высокая степень обсемененности *H. pylori* СОЖ (63,4%), реже - умеренная (23,3%) и незначительная (13,3%). При гистологическом исследовании у всех исследуемых в фазе обострения в антральном отделе обнаруживались признаки максимальной степени активности воспалительного процесса, проявляющейся выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия. Кишечная метаплазия и дисплазия желудочного эпителия, по сравнению с ХАГ, встречались реже.

Через 2 месяца от начала антисекреторной и эрадикационной терапии у всех больных с ЯБЖ происходило рубцевание язвенных дефектов. Атрофические и метапластические изменения СОЖ констатировались в таком же проценте случаев, как и до проведения противоязвенной терапии. Уровень диспластических изменений несколько снижался, что вероятно связано с уменьшением воспалительного процесса и улучшением процессов клеточного обновления. Показатель (рН) базальной желудочной секреции у больных с ЯБЖ в стадию обострения равнялся  $2,7 \pm 0,38$ . В периоде ремиссии заболевания после эрадикационной терапии рН базальной секреции достоверно увеличивался ( $\text{pH} = 3,1 \pm 0,4$ ), что подчеркивает значение Н. pylori в стимуляции желудочной секреции и необходимость проведения эрадикации.

Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ЯБЖ показатель  $N_{\text{Ki-67}}$  в период обострения составил  $63,24 \pm 2,41$ . При этом  $N_{\text{Vcl-2}}$  был  $9,31 \pm 0,56$ , а  $I_{\text{АПТ}}$  -  $1,73 \pm 0,05\%$ . Показатель отношения пролиферативной активности к апоптозу  $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$  равнялся  $3,68 \pm 0,18 \times 10^3$  (табл. 3).

Таблица 3

Показатели клеточного обновления у пациентов с ХАГ и ЯБЖ в фазе обострения и спустя 2 месяца после проведения эрадикационной терапии

Группы Обследованных	Количество эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, Vcl-2 на мм <sup>2</sup> СОЖ, I <sub>АПТ</sub> и $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$ , (M±m)			
	$N_{\text{Ki-67}}$	$N_{\text{Vcl-2}}$	$N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}, 10^3$	$I_{\text{АПТ}}$
Практически здоровые (N=12)	$1,3 \pm 0,25$	$0,85 \pm 0,49$	$0,39 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,02$
ХАГ (N=30)	$\frac{71,47 \pm 4,2^*}{45,05 \pm 3,24^{**}}$	$\frac{16,01 \pm 0,94^*}{12,33 \pm 0,78^{**}}$	$\frac{12,62 \pm 0,88^*}{10,44 \pm 0,85^{**}}$	$\frac{0,57 \pm 0,02^*}{0,44 \pm 0,02^{**}}$
ЯБЖ (N=30)	$\frac{63,24 \pm 2,41^{***}}{24,11 \pm 1,53^{**}}$	$\frac{9,31 \pm 0,56^{***}}{7,76 \pm 0,49^{**}}$	$\frac{3,68 \pm 0,18^{***}}{3,01 \pm 0,29^{**}}$	$\frac{1,73 \pm 0,05^{***}}{0,83 \pm 0,04^{**}}$

**Примечание:** в числителе указаны показатели клеточного обновления до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после ее проведения. \*(P<0,05)- различие со здоровыми, \*\*(P<0,05)- с соответствующим показателем в период обострения, \*\*\* (P<0,05)- с соответствующим показателем при ХАГ.

Таким образом, ЯБЖ можно рассматривать как стадию «каскада Корреа», так как при данном заболевании констатируются значительные изменения клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ с преобладанием пролиферации над апоптозом, однако в значительно меньшей степени выраженные, чем при ХАГ.

Спустя 2 месяца после проведения эрадикационной и антисекреторной терапии у больных с ЯБЖ намечалась тенденция к нормализации исследуемых показателей клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ. Все параметры клеточного обновления после эрадикационной терапии достоверно отличались от соответствующих им в периоде обострения ЯБЖ. При этом происходило значительное снижение пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ, обусловленное купированием воспалительного процесса и снижением экспрессии Ki-67. На фоне ингибирования пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ, происходило достоверное снижение  $I_{\text{АПТ}}$ . Последнее обуславливалось как падением экспрессии  $N_{\text{Vcl-2}}$ , так и уменьшением пролиферации и количества дефектных клеток. При этом значение отношения  $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$  имело тенденцию к нормализации ( $3,01 \pm 0,29 \times 10^3$ ).

Основываясь на данных собственных исследований, можно сделать вывод о том, что степень экспрессии Vcl-2 у больных с ЯБЖ в значительной мере уступает аналогичной при ХАГ, что обуславливает более высокие показатели апоптоза при данном заболевании и является важнейшим патогенетическим фактором его возникновения. С другой стороны, более низкие значения Vcl-2 и более высокие  $I_{\text{АПТ}}$  при умеренно повышенной пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ЯБЖ, создают меньший риск развития диспластических, метапластических изменений и РЖ, чем у больных с ХАГ.

Группа больных с ХАГ в сочетании с аденоматозными полипами была представлена 20 пациентами. Возраст обследуемых колебался от 24 до 82 лет.

Клиническая симптоматика ХАГ в сочетании с аденоматозными полипами в целом не отличалась от клинической симптоматики ХАГ без полипов желудка. Уровень базальной желудочной секреции у пациентов с ХАГ в сочетании с аденоматозными полипами достоверно не отличался от соответствующего показателя у пациентов с ХАГ и составил  $4,41 \pm 0,83$ . В гистологическом плане морфологическая картина СОЖ вне зоны полипа у пациентов данной группы качественно не отличалась от группы больных с ХАГ. Активность гастрита и степень обсемененности СОЖ была достоверно ниже, чем у пациентов с ХАГ.

Однако распространение *H. pylori* на слизистую фундального отдела желудка у больных с аденоматозными полипами происходило чаще.

У больных с аденоматозными полипами констатировалось более значимое увеличение пролиферативной и антиапоптозной активности, чем у больных с ХАГ. При этом  $N_{Ki-67}$  составил  $132,1 \pm 4,7$ , а  $N_{Bcl-2}$  -  $33,4 \pm 2,37$ . Уровень апоптоза достоверно не отличался от такового при атрофическом гастрите. Соответственно с этим, показатель отношения  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$  значительно отклонялся, в сторону увеличения, от подобного параметра при ЯБЖ и ХАГ (табл. 4).

Таким образом,  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$  при аденоматозных полипах играет важную прогностическую и диагностическую роль в определении их появления у больного с ХАГ, в связи с тем, что изменения клеточного обновления происходят раньше возникновения определенных структурных изменений.

Таблица 4

Показатели клеточного обновления пациентов с ХАГ в сочетании с аденоматозными полипами до проведения эрадикационной терапии и спустя 2 месяца

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов на 1 мм <sup>2</sup> слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к Ki-67, Bcl-2, индекс апоптоза и $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$ , (M±m)			
	$N_{Ki-67}$	$N_{Bcl-2}$	$N_{Ki-67}/I_{АПТ}, 10^3$	$I_{АПТ}$
Практически здоровые (N=12)	1,03±0,82	0,85±0,49	0,39±0,08	0,34±0,02
ХАГ (N=30)	$\frac{71,47 \pm 4,2^*}{45,05 \pm 3,24^{**}}$	$\frac{16,01 \pm 0,94^*}{12,33 \pm 0,78^{**}}$	$\frac{12,62 \pm 0,88^{***}}{10,44 \pm 0,85^{**}}$	$\frac{0,57 \pm 0,02^*}{0,44 \pm 0,02^{**}}$
ХАГ+ аденоматозные полипы (N=20)	$\frac{132,1 \pm 4,7^{***}}{101,2 \pm 3,36^{**}}$	$\frac{33,4 \pm 2,37^{***}}{30,83 \pm 2,37}$	$\frac{23,24 \pm 1,48^{***}}{21,47 \pm 1,49}$	$\frac{0,57 \pm 0,03^{***}}{0,48 \pm 0,03^{**}}$

**Примечание:** в числителе указаны показатели клеточного обновления до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после ее проведения. \*(P<0,05)- различие со здоровыми, \*\*\*(P<0,05)- с соответствующим показателем в период обострения, \*\*\* (P<0,05)- с соответствующим показателем при ХАГ.

Эрадикация *H. pylori* достигалась в 80% случаев, что сопровождалось наступлением морфологической ремиссии гастрита. Атрофия и кишечная метаплазия сохранялись, видимой регрессии данных изменений не наблюдалось. У незначительной части пациентов отмечалась регрессия начальных степеней дисплазии (15%), что, вероятно, связано с воспалительным характером дисплазии и



улучшением процессов клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ, последовавшего после проведенной эрадикационной терапии *H. pylori*.

Спустя 2 месяца после проведения эрадикационной терапии и полипэктомии, наблюдалась тенденция к нормализации всех изучаемых показателей клеточного обновления. При этом снижение пролиферативной активности обуславливалось купированием активности воспалительного процесса и снижением экспрессии Ki-67. Падение  $I_{APIT}$  у пациентов с аденоматозными полипами происходило пропорционально уменьшению их пролиферативного потенциала. При этом отношение  $N_{Ki-67}/I_{APIT}$  достоверно не изменялось. Экспрессия Vcl-2 снижалась незначительно. Возможно, для констатации значимого улучшения процессов клеточного обновления у больных с аденоматозными полипами требуется большее время наблюдения.

На основании данных о купировании активного воспалительного процесса в СОЖ, значительного снижения экспрессии Ki-67 и имеющейся тенденции к сокращению разницы между степенью пролиферации и апоптозом можно сделать вывод о необходимости проведения эрадикационной терапии у пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Всего было следованно 24 пациента с РЖ II-III стадии онкологического процесса. Возраст обследованных колебался от 41 до 81 года. В среднем  $60,29 \pm 4,8$  лет. У всех наблюдаемых нами больных с РЖ опухоль возникла на фоне существующих предраковых изменений в виде аденоматозных полипов, высокой степени дисплазии и неполной кишечной метаплазии.

Практически в 100% у больных с РЖ обнаруживались глубокие атрофические изменения слизистой оболочки как антрального, так и фундального отделов желудка. Преимущественно регистрировались высокодифференцированные аденокарциномы (62,5%), реже, - умеренно дифференцированные (20,8%) и низко дифференцированные (16,7%). Все опухоли имели кишечный тип строения, что типично для РЖ, ассоциированного с *H. pylori*. Степень обсемененности слизистой *H. pylori* была незначительной у 66,7% пациентов и у 33,3% - умеренной. Базальная рН у пациентов с РЖ находилась на уровне  $5,34 \pm 0,25$ .

У больных с РЖ наблюдается максимально выраженное несоответствие между нарастанием пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ ( $N_{Ki-67}=197,03\pm 6,34$ ) и увеличением  $I_{АПТ}$  ( $0,63\pm 0,02$ ), что выражалось наибольшей величиной  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$  ( $31,32\pm 1,39 \times 10^3$ ). Экспрессия антиапоптозной молекулы Bcl-2 у больных с РЖ превосходила таковую во всех обследуемых группах пациентов ( $N_{Bcl-2}=53,24\pm 3,26$ ).

Всем пациентам с РЖ выполнена субтотальная резекция желудка с сохранением проксимального отдела желудка, затем проведена эрадикационная терапия.

У больных с дистальным РЖ эрадикационная терапия также сопровождается снижением пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ и апоптозной активности, однако отношение  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$  и экспрессия антиапоптозной молекулы Bcl-2 достоверно не изменяется (табл. 5).

Таблица 5

Показатели клеточного обновления у пациентов с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori* до проведения эрадикационной терапии и спустя 2 месяца

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов на 1 мм <sup>2</sup> слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к Ki-67, Bcl-2, индекс апоптоза и $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$ , ( $M\pm m$ )			
	$N_{Ki-67}$	$N_{Bcl-2}$	$N_{Ki-67}/I_{АПТ}, 10^3$	$I_{АПТ}$
Практически здоровые (N=12)	1,3±0,25	0,85±0,49	0,39±0,08	0,34±0,02
ЯБЖ (N=30)	<u>63,24±2,41*</u> 24,11±1,53**	<u>9,31±0,56*</u> 7,76±0,49**	<u>3,68±0,18*</u> 3,01±0,29**	<u>1,73±0,05*</u> 0,83±0,04**
ХАГ (N=30)	<u>71,47±4,2***</u> 45,05±3,24**	<u>16,01±0,94***</u> 12,33±0,78**	<u>12,62±0,88***</u> 10,44±0,85**	<u>0,57±0,02***</u> 0,44±0,02**
ХАГ+ аденоматозные полипы (N=20)	<u>132,1±4,7****</u> 101,2±3,36**	<u>33,4±2,37****</u> 30,83±2,37	<u>23,24±1,48****</u> 21,47±1,49	<u>0,57±0,03****</u> 0,48±0,03**
РЖ (N=24)	<u>197,03±6,34*****</u> 143,55±5,39**	<u>53,24±3,26*****</u> 50,98±2,56	<u>31,32±1,39*****</u> 29,67±2,22	<u>0,63±0,02*****</u> 0,5±0,03**

**Примечание:** в таблице группы обследованных расположены по степени нарастания риска возникновения РЖ. В числителе указаны показатели клеточного обновления до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после ее проведения. Знаком «\*» показаны различия ( $P<0,05$ ) с практически здоровыми, «\*\*» с соответствующим показателем до проведения эрадикационной терапии, «\*\*\*» с соответствующим показателем при ЯБЖ, «\*\*\*\*» ( $P<0,05$ ) – с соответствующим показателем при ХАГ, «\*\*\*\*\*» ( $P<0,05$ ) – с соответствующим показателем при аденоматозных полипах.

В ходе проведенного исследования углублено понимание патогенеза заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. На основе выявления пролиферативной активности, выраженной через количество ядер эпителиоцитов СОЖ, иммунопозитивных к Ki-67 ( $N_{Ki-67}$ ) и индекса апоптоза ( $I_{АПТ}$ ) при различных заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*, определено прогностическое и диагностическое отношение пролиферации к апоптозу эпителиоцитов СОЖ. Доказано позитивное влияние антихеликобактерной терапии на параметры клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ при ХАГ, аденоматозных полипах, ЯБЖ и субтотальной резекции желудка по поводу РЖ. Показано, что ХАГ является следующей за ЯБЖ стадией прогрессирования нарушений клеточного обновления желудка, а развитие аденоматозных полипов на фоне ХАГ предшествует возникновению РЖ дистального типа (табл. 6).

Таблица 6

Диагностическое и прогностическое значение показателя  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$ , у больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*.

Группа обследованных	Показатель $N_{Ki-67}/I_{АПТ}, 10^3$
Практически здоровые (N=12)	$0,39 \pm 0,08$
ЯБЖ (N=30)	$3,68 \pm 0,18^*$ $3,01 \pm 0,29^{**}$
ХАГ (N=30)	$12,62 \pm 0,88^{***}$ $10,44 \pm 0,85^{**}$
ХАГ+ аденоматозные полипы (N=20)	$23,24 \pm 1,48^{****}$ $21,47 \pm 1,49$
РЖ (N=24)	$31,32 \pm 1,39^{*****}$ $29,67 \pm 2,22$

**Примечание:** в таблице группы обследованных расположены по степени нарастания риска возникновения РЖ. В числителе указаны показатели клеточного обновления до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе – спустя 2 месяца после ее проведения. Знаком «\*» показаны различия ( $P < 0,05$ ) с практически здоровыми, «\*\*» с соответствующим показателем до проведения эрадикационной терапии, «\*\*\*» с соответствующим показателем при ЯБЖ, «\*\*\*\*» ( $P < 0,05$ ) – с соответствующим показателем при ХАГ, «\*\*\*\*\*» ( $P < 0,05$ ) – с соответствующим показателем при аденоматозных полипах.

В ходе проведенного исследования доказано, что при всех заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori*, происходит увеличение пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ, выраженной через количество ядер клеток, иммунопозитивных к Ki-67. Наряду с этим, отмечается нарастание антиапоптозного потенциала, выраженного через количество клеток, иммунопо-

зитивных к Bcl-2, что подчеркивает способность *H. pylori* вызывать генетические изменения эпителиоцитов СОЖ. В связи с очень высокой пролиферативной активностью эпителиоцитов СОЖ при данной группе заболеваний происходит появление множества генетически и функционально неполноценных клеток, в связи с чем их апоптоз также нарастает [Исаков В.А. и соавт., 2003; Jones N.L. et al., 1997; Rudi J. et al., 1998; Suerbaum S. et al., 2002]. По мере нарастания тяжести морфологических изменений отмечается прогрессивное отставание апоптоза от пролиферативной активности эпителиоцитов, связанной с увеличивающейся экспрессией антиапоптозной молекулы Bcl-2.

Зависимость прогрессии нарушения клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ, ассоциированного с *H. pylori*, от отношения  $I_{АПТ}$  к пролиферативной активности, представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема прогрессии нарушения клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ в зависимости от величины  $I_{АПТ}/N_{Ki-67}$ .

Установлено, что спустя 2 месяца после проведения эрадикации *H. pylori* констатируется достоверное снижение апоптозной активности, отношения  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$

$I_{\text{АПТ}}$  и экспрессии Ki-67, Vcl-2 у пациентов с неопухолевыми заболеваниями желудка, ассоциированными с *H. pylori*. У больных с аденомэктомией и резекцией желудка по поводу дистального РЖ эрадикационная терапия также сопровождается снижением пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ и апоптозной активности, однако отношение  $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$  и экспрессия антиапоптозной молекулы Vcl-2 достоверно не изменяется.

На основании проведенных исследований можно предположить возможность значительного улучшения показателя  $N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$  и снижения экспрессии Vcl-2 у больных с опухолями желудка за более продолжительный срок наблюдения после проведенной эрадикационной терапии, что связано с наметившейся тенденцией к улучшению клеточной пролиферации у больных в первые 2 месяца после элиминации *H. pylori*, что подчеркивает необходимость проведения эрадикации у больных с данной патологией.

### **Выводы**

1. Язвенная болезнь желудка, хронический атрофический мультифокальный гастрит, хронический атрофический мультифокальный гастрит с наличием аденоматозных полипов и рак желудка кишечного типа являются стадиями нарушения клеточного обновления слизистой оболочки желудка, связанного с персистенцией *H. pylori*.
2. Клеточное обновление при всех изученных *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка характеризуется прогрессирующим отставанием апоптоза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка от скорости пролиферативных процессов.
3. В прогнозировании возникновения и течения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний ведущее место принадлежит Ki-67, отражающего степень активности пролиферативных процессов, Vcl-2, характеризующего выраженность антиапоптозной активности, отношения показателя пролиферации к апоптозу

эпителиоцитов слизистой оболочки желудка ( $N_{Ki-67}/I_{АПГ}$ ) и степени атрофии фундального отдела желудка и рН желудочного сока.

4. Адекватно проведенная эрадикационная терапия достоверно улучшает показатели клеточного обновления при всех формах *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях, что сопровождается уменьшением отношения пролиферации к апоптозу, а также снижением частоты и степени тяжести диспластических изменений уже через 2 месяца после проведенного лечения. При этом вероятность прогрессирования *H. pylori* ассоциированных заболеваний значительно снижается.
5. Значимое улучшение показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при всех изученных формах *H. pylori*-ассоциированных заболеваний после адекватно проведенной эрадикационной терапии не сопровождалось полным восстановлением клеточного гомеостаза. При этом отношение пролиферации к апоптозу было многократно сдвинуто в сторону первой, что обуславливает сохранение атрофических изменений.

### **Практические рекомендации**

1. Для диагностики и прогнозирования возникновения различных форм заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* в клинической практике целесообразно использовать количественные характеристики основных показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка ( $N_{Ki-67}$ ,  $N_{Vcl-2}$ ,  $I_{АПГ}$ ), наличие и степень выраженности атрофии фундального отдела желудка, тяжесть кишечной метаплазии и дисплазии.
2. Для определения прогрессирования, обострения и ремиссии заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, в практическом здравоохранении

нении может быть использована величина  $N_{Ki-67}/I_{АПТ}$ , характеризующая отношение апоптозной активности к показателю пролиферации.

3. Данные, полученные в настоящем исследовании, могут быть использованы в учебном процессе при преподавании врачам различных специальностей (гастроэнтерологам, терапевтам, морфологам и т.д.) по недостаточно изученным аспектам патогенеза, ранней диагностики и прогнозирования течения различных форм заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. *Коган Н.Ю.* Анализ степени обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных с дуоденальными язвами различной величины / В.М. Лосев, Н.Ю. Коган, В.И. Кандыба, О.Е. ИONOва// Актуальные вопросы военной медицины (сборник тезисов и статей 39-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава СамВМИ). - Самара.- 2006. - С.112.
2. *Коган Н.Ю.* Анализ особенностей течения язвенной болезни желудка у пациентов с сопутствующей хронической патологией органов дыхания / В.М. Лосев, Е.Б. Яблоков, Т.П. Хураськина, Н.Ю.Коган// Актуальные вопросы военной медицины (сборник тезисов и статей 39-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава СамВМИ). –Самара.-2006.– С.113.
3. *Коган Н.Ю.* Значение показателей пролиферации (Ki-67, BCL-2) в оценке течения язвенной болезни и рака желудка / М.А. Осадчук, Н.Ю. Коган, М.М. Осадчук.// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Приложение №28. Материалы Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 16-18 октября.- 2006. – С. 32.
4. *Коган Н.Ю.* Роль Ki-67, BCL-2 и апоптоза в развитии и прогрессировании заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, у

военнослужащих / Н.Ю. Коган, А.М. Осадчук, В.П. Детюченко// МО РФ Самарский военно-медицинский институт. Сборник тезисов и статей 40-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава Самарского военно-медицинского института. – Самара. - 2007. – С.156-157.

5. *Коган Н.Ю.* Изменение экспрессии Ki-67, Vcl-2 и апоптоза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в «каскаде Корреа» у военнослужащих / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган// Сборник тезисов и статей 40-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава Самарского военно-медицинского института. – Самара. - 2007. – С.173-174.
6. *Коган Н.Ю.* Роль маркеров клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов при заболеваниях желудка, ассоциированных с *H. pylori* / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган, И.М. Кветной// Вестник ВолГМУ. – 2007. - № 1 (21). – С. 29-33.
7. *Коган Н.Ю.* Влияние эрадикационной терапии на показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка (BCL-2, KI-67 и апоптоз) при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori* / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган// Вестник Российской военно-медицинской академии (приложение, часть I). – 2007. - №1(17). – С. 283.
8. *Коган Н.Ю.* Роль Vcl-2, Ki-67 и апоптозной активности эпителиоцитов в диагностике и прогнозировании опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* / М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган// Материалы Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели (22-24 октября 2007, приложение № 30, Т.ХVII. - № 5. - 2007). – С. 32.
9. *Коган Н.Ю.* Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган, И.М. Кветной// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007 - № 4. – С. 20-24.



10. *Коган Н.Ю. Значение показателей пролиферативной активности (Ki-67, Vcl-2) для оценки степени риска течения язвенной болезни, аденоматозных полипов и рака желудка / А.М Осадчук, Н.Ю. Коган, И.И. Гриценко, В.И. Кандыба// Актуальные вопросы военной медицины (сборник тезисов и статей 41 итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава СамВМИ). – Самара.- 2008. – С.171-172.*
11. *Коган Н.Ю. Роль VCL-2, KI-67 и апоптозной активности эпителиоцитов в диагностики и прогнозировании хеликобактер-ассоциированных заболеваний у военнослужащих / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган, И.И.Гриценко// МО РФ Самарский военно-медицинский институт (сборник тезисов и статей 41-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава СамВМИ). – Самара, 2008. – С.169-170.*

### **Рационализаторское предложение**

1. Рационализаторское предложение «Актуальный метод диагностики и прогноза заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» №826, принято Самарским военно-медицинским институтом 28.05.2007г.

## Перечень использованных в тексте сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечного тракта

РЖ – рак желудка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХАГ – хронический атрофический гастрит

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

$I_{\text{АПТ}}$  – индекс апоптоза

$Ki-67$  – ядерный белок пролиферирующих клеток

$N_{\text{bc1-2}}$  – количество клеток bc1-2 - иммунопозитивных ядер в 10 рандомизированных полях зрения

$N_{\text{Ki-67}}/I_{\text{АПТ}}$  – отношение пролиферативной ( $N_{\text{Ki-67}}$ ) к апоптозной активности ( $I_{\text{АПТ}}$ )

$N_{\text{Ki-67}}$  – количество клеток Ki-67-иммунопозитивных ядер в 10 рандомизированных полях зрения

PCNA – пролиферирующий клеточный ядерный антиген

Подписано в печать 12.05.2008 г. Формат 60x28/16.  
Бумага офсетная. Объем 1 усл. печ. л. Тираж 120 экз.  
Заказ 32.

Отпечатано на ризографе Самарского военно-медицинского института.  
443099, Самара, ул. Пионерская, 22  
Самарский военно-медицинский институт.

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)