

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова
МЧС России, Санкт-Петербург

Представлены результаты исследования показателей местного иммунитета у пациентов с различными вариантами течения хронического гастрита, полипами и неоплазиями желудка. Соотношение субпопуляций лимфоцитов слизистой оболочки желудка характеризуется преобладанием Т-лимфоцитов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Количество В-, NK-клеток и минорных субпопуляций лимфоцитов обусловлено особенностями иммунного ответа при разных патологических процессах гастродуоденальной зоны.

Ключевые слова: хронический гастрит, эпителиальные новообразования желудка, рак желудка, показатели местного иммунитета, индекс пролиферации клеток эпителия желудка, экспрессия лимфоцитами маркера готовности к апоптозу, проточная цитометрия.

Введение

В настоящее время большую актуальность приобретает хроническая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречаются хронические гастриты (ХГ) и язвенная болезнь (ЯБ). Ведущая роль в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ) отводится нарушению равновесия между кислотно-протеолитической агрессией и местным барьером слизистой оболочки [3]. На протяжении длительного времени считается весомым вклад *Helicobacter pylori* (HP) в хронизацию данной патологии [5, 6, 10, 12–14, 16]. В многочисленных исследованиях неоднократно описана последовательность изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ): воспаление → атрофия → метаплазия → прогрессирующая дисплазия и рак *in situ*, завершающийся инвазивным раком. Японскими специалистами предложено различать предраковые состояния и предраковые изменения слизистой оболочки желудка. К первым относятся заболевания, которые могут привести к развитию рака (атрофический гастрит с метаплазией, язвы и полипы желудка), ко вторым – гистологически доказанные диспластические изменения слизистой оболочки желудка, свидетельствующие о развитии процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака [15]. По мнению ряда японских и отечественных авторов, дисплазия переходит в рак, является маркером уже существующего онкологического процесса [1, 8, 9]. Однако даже случаи без последующей опухолевой трансформации приводят к затрудненной и неоднозначной трактовке отличий между воспалительным процессом и ранними стадиями диспластических изменений.

С точки зрения патофизиологической сущности рассматриваемых нозологических форм (различные варианты гастрита, рак желудка), объединяющим для них является хроническое воспаление, в основе которого лежит повреждение, пролиферация. Вместе с тем, для каждого из вариантов течения хронического гастрита и аденокарциномы желудка характерно преобладание одного из перечисленных процессов.

Канцерогенез является иммунологически зависимым процессом на всех стадиях. Одним из подходов в изучении механизмов регуляции процессов пролиферации и апоптоза является оценка показателей местного иммунитета: выявление особенностей распределения субпопуляций лимфоцитов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), определение количественных параметров как клеток-эффекторов, так и лимфоцитов с выраженной регуляторной функцией у пациентов с хроническими воспалительными и неопластическими процессами ЖКТ.

Исследование показателей клеточного звена системного иммунитета, а именно, их интегральный характер, отражающий особенности иммунного ответа при полиморбидных воспалительных процессах, обуславливает необходимость комплексной оценки параметров системного и местного иммунитета, при этом оценка показателей местного иммунитета значима, как наиболее адекватно характеризующая механизмы регуляции иммунного ответа при топическом патологическом процессе.

Материалы и методы

Комплексное обследование в условиях клиники Всероссийского центра экстренной и ра-

диационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России было проведено 40 пациентам и включало: гастродуоденоскопию на видеоинформационной системе «EVIS Exera III» серии 180 в режиме NBI с 80-кратным увеличением (NBI – ME), в процессе которой оценивалось состояние слизистой оболочки желудка, степень выраженности воспаления, наличие атрофических изменений с прицельной биопсией измененных участков слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Гистологический анализ СОЖ осуществляли в соответствии с классификациями вариантов нормы и ее патогистологических особенностей с учетом данных модифицированной Сиднейской классификации хронического гастрита (1996).

При иммуноцитохимическом исследовании наличие инфекции *Helicobacter pylori* не выявлено.

По данным эндоскопического осмотра и результатов гистологического анализа биоптатов, пациенты были разделены на следующие группы:

1-я (n = 4) – с полипами желудка (D13,0 по МКБ-10);

2-я (n = 17) – с хроническим неатрофическим гастритом со слабой или умеренной степенью воспаления (НР-неассоциированным) (K29,3 по МКБ-10);

3-я (n = 7) – с хроническим атрофическим гастритом (НР-неассоциированным) (K29,4 по МКБ-10);

4-я (n = 7) – рак желудка (C16,2; 16,6, 16,8 по МКБ-10). При гистологическом анализе у 2 пациентов в биоптатах выявлено разрастание недифференцированного рака желудка, у 3 – уме-

ренно-дифференцированной, у 1 – высоко- и 1 – низкодифференцированной аденокарциномы. У 1 пациента с новообразованием желудка в анамнезе был исследован материал из культуры, гистологическое заключение: дисрегенераторные изменения эпителия;

5-я (n = 5) – с эрозивно-язвенными состояниями СОЖ (K25 по МК-10).

Методом проточной цитометрии («CYTOMICS FC 500», «Beckman-Coulter», США) в многоцветном анализе был исследован субпопуляционный состав лимфоцитов [CD45-PC7, CD8-FITC/CD4-PE/CD3-PC5, CD3-FITC/CD(16+56)-PE, CD19-FITC, HLA DR-PC5, CD3-FITC, $\alpha\beta$ TCR-PC5, $\gamma\delta$ TCR-PE, CD95-PE], инфильтрирующих слизистую оболочку желудка, полученных из гастро-биоптата при помощи механической дезагрегации («Medimachine», «Qecton Dickinson», США) с последующей фильтрацией и центрифугированием в растворе Версена.

Для выявления лимфоцитов в дезагрегированной одноклеточной взвеси клеток слизистой оболочки желудка во все пробы был добавлен панлейкоцитарный маркер CD45 для дифференциации эпителиальных клеток и лимфоцитов (рис. 1). Гейт lymphocyte выделен на основании морфологических параметров. Гейт G выделен с помощью панлейкоцитарного маркера CD45. В дальнейшем анализ субпопуляций лимфоцитов проводился в гейте G.

Методом проточной ДНК-цитометрии («EPICS XL», фирмы «Beckman-Coulter», США) исследована пролиферативная активность клеток дезагрегированной слизистой оболочки желудка. Взвесь клеток была обработана детергентом 1 % тритоном X-100 («ICN Biomedicals», Герма-

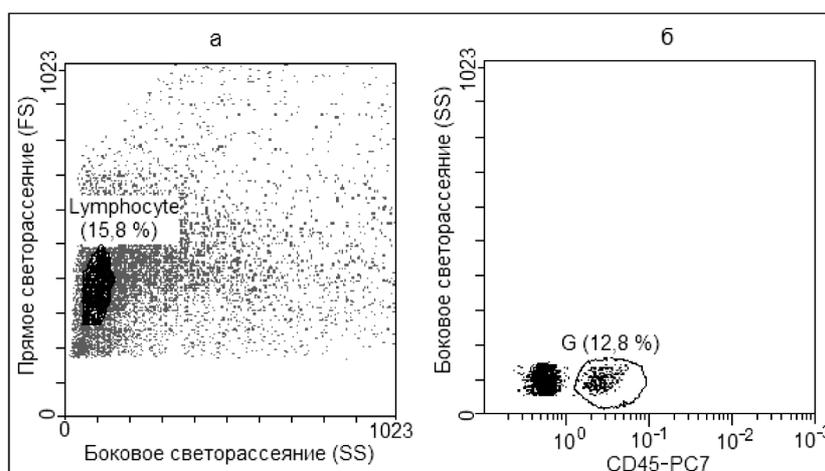


Рис. 1. Принцип выделения популяции лимфоцитов для анализа по различным параметрам в одноклеточной суспензии биоптата желудка. а – гистограмма по параметрам прямого (FS) и бокового (SS) светорассеяния; б – гистограмма по параметрам бокового светорассеяния (SS) и флуоресценции (CD45-PC7) на 5-м канале.

ния) и окрашена 1 % бромистым этидием («Sigma», США) в присутствии рибонуклеазы А («Sigma», США) в течение 30 мин при 4 °С. При проведении исследования соблюдали правила регистрации, анализа и интерпретации ДНК-гистограмм [7, 11]. В каждой пробе оценивали 5 тыс. событий. Оценку ДНК-гистограмм проводили в программе математической обработки данных MultiCycle AV ver. 3 (Phoenix Flow Systems, фирмы «Beckman-Culter»), которая рассчитывает количество клеток в G₁-, S- и G₂/M-фазах клеточного цикла. Уровень пролиферативной активности (индекс пролиферации) вычисляли как сумму клеток, находящихся в синтетической, постсинтетической фазах и в митозе и выражали в процентах.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 5.0). Все данные были представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки. Для выявления статистически достоверных отличий между группами был использован непараметрический ранговый критерий Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

В суспензии клеток слизистой оболочки желудка количество лимфоцитов (CD45+*bright*) варьировало от 0,2 до 24,8 %, в среднем составляло около 6 % и значимо не различалось в отдельных группах.

Количество активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней активации HLADR, было сопоставимо во всех обследованных группах, за исключением группы пациентов с хроническим атрофическим гастритом, пока-

затель этой группы в 4–5 раз был ниже (табл. 1).

Среди лимфоцитов во всех исследованных образцах преобладали зрелые Т-клетки (CD3+) (см. табл. 1; рис. 2а). Самое низкое количество CD3+Т-лимфоцитов, значимо отличающееся от остальных групп, наблюдалось у пациентов с эрозивно-язвенными состояниями желудка (рис. 3а). Среди Т-лимфоцитов преобладали специфические цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+) (см. рис. 2б) во всех, кроме 5-й группы (см. рис. 3б), что резко отличало распределение Т-клеток слизистой оболочки желудка от субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (табл. 2).

При эрозивно-язвенных состояниях желудка количество Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов было приблизительно равным (см. рис. 3б, в), а индекс CD3+CD4+/CD3+CD8+ был равен 1. Наименьшее количество Т-хелперов (CD3+CD4+) было выявлено у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, оно было сопоставимо со значениями этого показателя у пациентов 1-й и 3-й групп. Однако количество Т-хелперов в СОЖ у пациентов с новообразованиями и эрозивно-язвенными состояниями желудка было достоверно выше, чем у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом.

Подавляющее большинство Т-клеток имели фенотип CD3+ α TCR+ (см. табл. 1). Количество лимфоцитов с фенотипом CD3+ γ TCR+ колебалось от 1,5 до 2,5 % в разных группах, достоверные различия выявлены между группами пациентов с атрофическим гастритом и эрозивно-язвенными состояниями.

«Дубль-позитивные» Т-лимфоциты составили в разных группах от 1 до 5,9 % (см. табл. 1). Наименьшие показатели, близкие по значению таковым периферической крови (см. табл. 2),

Таблица 1
Показатели местного иммунитета и пролиферативная активность клеток СОЖ в группах

Показатель	Группа					p < 0,05
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
CD3+, %	87,3 ± 4,1	84,5 ± 4,5	88,4 ± 3,5	83,3 ± 5,5	61,6 ± 6,4	1/5; 2/5; 3/5
CD3+HLADR+, %	14,0 ± 0,6	12,1 ± 2,8	3,2 ± 1,0	15,6 ± 2,9	13,7 ± 8,7	1/3; 2/3; 3/4
CD3+CD4+, %	24,8 ± 7,1	15,8 ± 2,3	20,3 ± 5,3	24,4 ± 3,5	31,8 ± 5,9	2/4; 2/5
CD3+CD8+, %	59,3 ± 10,4	71,0 ± 5,1	69,1 ± 7,4	58,0 ± 6,3	32,6 ± 3,4	1/5; 2/5; 3/5
CD3-CD8+, %	4,0 ± 2,1	1,4 ± 0,5	0,9 ± 0,4	1,4 ± 0,5	2,2 ± 1,5	
CD4+/CD8+	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	1,0 ± 0,2	2/5; 3/5
CD4+CD8+, %	1,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3	2,5 ± 1,0	2,9 ± 0,6	5,9 ± 2,5	1/4; 1/5
CD3-CD(16+56)+, %	5,8 ± 3,8	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,7	3,8 ± 0,7	8,5 ± 4,2	
CD3+CD(16+56)+, %	15,7 ± 4,2	10,4 ± 1,9	10,5 ± 1,7	10,9 ± 2,2	9,3 ± 2,7	
CD(16+56)+ HLADR+, %	2,6 ± 0,7	0,9 ± 0,2	0,4 ± 0,1	2,3 ± 0,9	3,4 ± 2,5	1/2; 1/3; 3/4
CD19+, %	6,8 ± 1,8	12,7 ± 4,2	9,1 ± 3,6	12,7 ± 5,6	29,4 ± 8,8	1/5; 3/5
α TCR, %	84,7 ± 6,4	85,0 ± 7,1	86,4 ± 3,5	80,9 ± 5,6	60,0 ± 6,5	1/5; 2/5; 3/5
γ TCR, %	1,4 ± 0,9	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,4	2,6 ± 0,5	1,6 ± 0,3	2/5
CD95+, %	3,0 ± 0,1	6,3 ± 1,2	2,4 ± 0,5	8,8 ± 2,6	6,8 ± 2,9	1/2; 1/4; 2/3; 3/4
HLADR+, %	23,0 ± 1,0	25,1 ± 4,5	13,0 ± 6,0	29,7 ± 2,4	46,3 ± 16,5	
Индекс пролиферации, %	4,7 ± 0,4	8,1 ± 1,2	7,5 ± 0,9	11,1 ± 1,5	10,0 ± 2,4	1/2; 1/3; 1/4; 1/5; 3/4

Таблица 2
Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у здоровых лиц

Показатель, %	Референтный интервал
CD3+	52–76
CD3+HLADR+	0–10
CD3+CD4+	31–46
CD3+CD8+	23–40
CD3-CD8+	1,5–6,0
CD4+/CD8+	1,0–1,7
CD4+CD8+	0,0–1,1
CD3-CD(16+56)+	9–19
CD3+CD(16+56)+	0,1–8,0
CD(16+56)+ HLADR+	0,0–1,1
CD19+	6–18
αβTCR	60–80
γδTCR	2–7
CD95+	2–7
HLADR+	6–22

HLADR, было наименьшим у пациентов с гастритами. Максимальные значения этого показателя наблюдались у обследованных лиц с эрозивно-язвенными состояниями, полипами и новообразованиями желудка.

Количество НК-клеток [CD3-CD(16+56)+] в биоптатах пациентов всех групп было невысоким (см. табл. 1), максимальное значение, сопоставимое с количеством этих клеток в периферической крови (см. табл. 2), было у пациентов с эрозивно-язвенными состояниями желудка. Количество активированных НК-клеток с фенотипом CD3-CD8+ также было невысоко, но при этом их доля от общего количества НК-клеток была значительной в группах с полипами и хроническим неатрофическим гастритом и составила 60–70 %, а у пациентов

с эрозивно-язвенными поражениями и новообразованиями желудка – приблизительно 25–40 %.

Количество ТНК-клеток, несущих маркеры как Т-, так и НК-лимфоцитов, в 2–4 раза превышало число НК-клеток в биоптатах СОЖ во всех обследованных группах, кроме пациентов с эрозивно-язвенными состояниями, где соотношение этих субпопуляций лимфоцитов было сопоставимо (см. табл. 1).

Среди лимфоцитов, инфильтрирующих слизистую оболочку, доля В-клеток (CD19+) составляла 7–13 % в 1–4-й группах (см. табл. 1; рис. 2г). При эрозивно-язвенных состояниях количество В-лимфоцитов значительно – в 2–5 раз было выше, чем в других группах (см. рис. 3г), и в 1,5 раза превышало верхнюю границу нормы для периферической крови (см. табл. 2). Количество лимфоцитов с фенотипом CD95+ – маркером готовности к апоптозу в СОЖ составило от 2 до 9 %, наибольшее значение этого показателя наблюдалось в группе пациентов с новообразованиями (см. табл. 1).

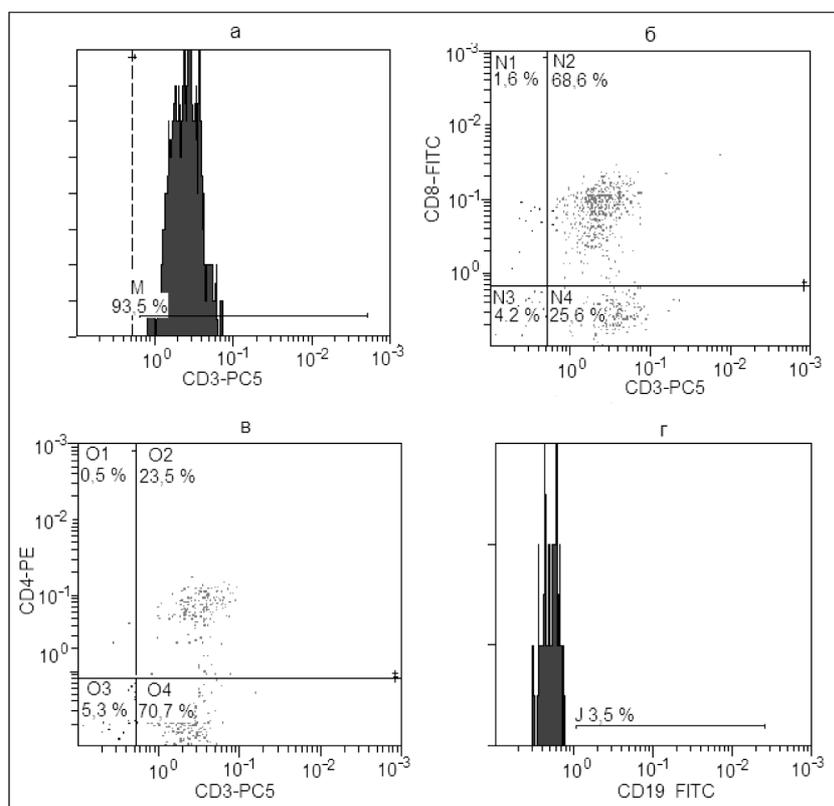


Рис. 2. Гистограммы основных субпопуляций лимфоцитов у пациента А., хронический неатрофический гастрит.

а – в гейте М Т-лимфоциты;
б – в гейте № 2 специфические Т-цитотоксические клетки;
в – в гейте O2 Т-хелперы; г – в гейте J В-лимфоциты.

наблюдались у пациентов с гиперпластическими процессами слизистой оболочки желудка. Среди лимфоцитов, инфильтрирующих слизистую оболочку при новообразованиях и особенно при эрозивно-язвенных состояниях желудка, выявлен самый высокий процент «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов.

Количество НК-клеток [CD3-CD(16+56)+], экспрессирующих маркер поздней активации

пом CD95+ – маркером готовности к апоптозу в СОЖ составило от 2 до 9 %, наибольшее значение этого показателя наблюдалось в группе пациентов с новообразованиями (см. табл. 1).

Выявлены различия в пролиферативной активности эпителиальных клеток – индекс пролиферации клеток в полипах был значительно ниже, чем в СОЖ у пациентов с хроническими гастритами, неоплазиями и эрозивно-язвенными по-

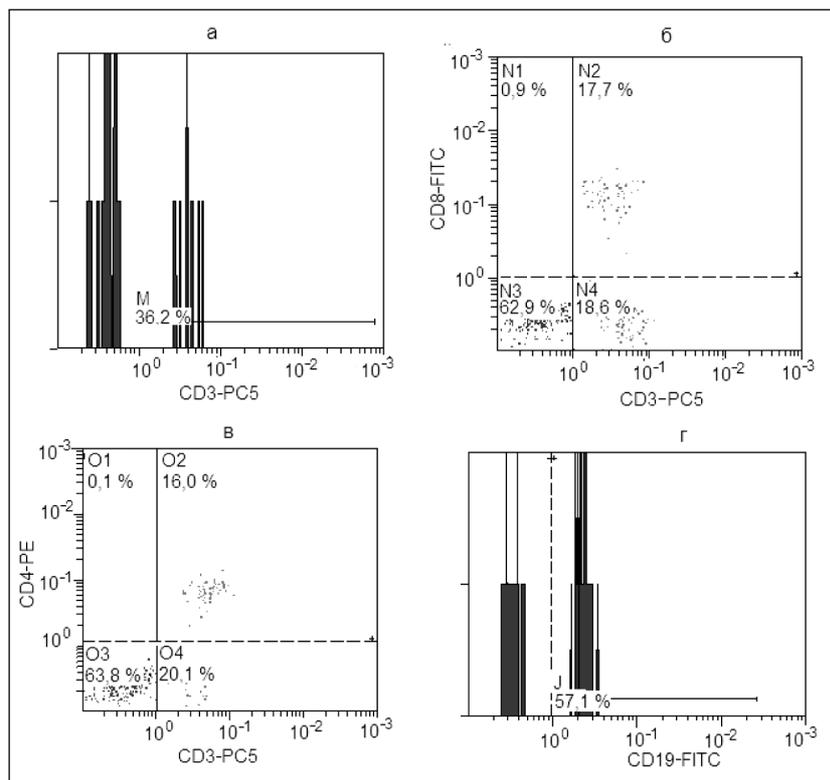


Рис. 3. Гистограммы основных субпопуляций лимфоцитов у пациента Г., эрозия эпителия желудка.
 а – в гейте М Т-лимфоциты; б – в гейте № 2 специфические Т-цитотоксические клетки; в – в гейте О2 Т-хелперы;
 г – в гейте J В-лимфоциты.

вреждениями слизистой оболочки. Процессы пролиферации в остальных группах были сопоставимы, однако, максимальные значения показателя имели место в группах с новообразованиями и эрозивно-язвенными состояниями желудка (см. табл. 1).

Группа пациентов с полипами (доброкачественным гиперпластическим процессом) характеризовалась выраженным местным Т-клеточным ответом с доминированием активированных зрелых Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), который сочетался с выраженным участием клеток врожденного иммунитета, что подтверждалось высоким содержанием в слизистой оболочке NK-клеток и активированных NK-клеток. Субпопуляция низкодифференцированных «дубль-позитивных» Т-лимфоцитов, среди которых могут находиться аутореактивные клоны, в этой группе пациентов была минимальной по численности, так же как и популяция В-клеток. Проллиферативные процессы в эпителии желудка характеризовались наименьшей активностью, что свидетельствует об относительной сохранности механизмов регуляции иммунной системой процессов пролиферации и апоптоза в слизистой оболоч-

ке ткани полипа, а также киллерного потенциала клеток-эффекторов, что косвенно подтверждается наименьшим количеством лимфоцитов среди всех обследованных групп, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу.

Индексы пролиферации эпителия СОЖ в группах с хроническими гастритами были сопоставимы. Значимых различий между субпопуляциями лимфоцитов – Т, В и NK в этих группах не выявлено. Группы отличались количеством зрелых Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней активации HLADR, и количеством лимфоцитов, несущих маркер готовности к апоптозу (маркер поздней активации), которые были выше в группе с неатрофическим гастритом, что, по-видимому, обусловлено выраженным воспалительным процессом.

Количество внутриэпителиальных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры поздней активации (HLADR, CD95), было максимальным у пациентов с эрозивно-язвенными состояниями желудка, что свидетельствует об активном иммунном ответе. Количество Т-лимфоцитов у пациентов этой группы значимо ниже, чем в остальных группах, а соотношение между Т-хелперами и специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами равно 1. При этом доля В-лимфоцитов была максимальной и превышала значение этого показателя периферической крови в 1,5 раза, что обусловлено доминированием гуморальной составляющей иммунного ответа при облегченном процессе распознавания инфекционного агента клетками иммунной системы вследствие нарушения целостности слизистой оболочки этого барьерного органа. В СОЖ этой группы субпопуляция «дубль-позитивных» лимфоцитов представлена максимально в сравнении с остальными группами. Среди клеток этой минорной субпопуляции могут находиться аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, процесс миграции которых обусловлен необходимостью поддержания гуморального ответа. Гуморальный ответ осуществляется как в отношении экзоантигенов, так и антигенов собственной поврежденной ткани.

«Дубль-позитивные» Т-лимфоциты стимулируют пролиферацию и дифференцировку аутореактивных клонов В-клеток в плазматические клетки – продуценты аутоантител, участвующих в элиминации морфологически и функционально неполноценных клеток ткани. По-видимому, самое высокое содержание в СОЖ у этих пациентов НК-клеток обусловлено необходимостью удаления поврежденных клеток эпителия. Гибель эпителиальной клетки – следствие апоптоза, реализуемого НК-клетками через различные механизмы: Fas-Fas-L- и перфорин-гранзим-опосредованные, антителозависимой цитотоксичности. Высокие индексы пролиферации эпителиальных клеток в контексте охарактеризованных популяций лимфоцитов свидетельствуют о сохранности регенераторной функции эпителия желудка.

Корректная оценка показателей местного иммунитета у пациентов с новообразованиями желудка не представляется возможной ввиду малочисленности выборки и неоднородности биоптатов по выраженности сочетанного воспалительного процесса. Однако группа отличается от остальных самым высоким содержанием лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу, что косвенно свидетельствует о возможной элиминации клеток-эффекторов, участвующих в противоопухолевой защите, а также высоким уровнем пролиферативной активности эпителиальных клеток, что показано для неопластических процессов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что соотношение субпопуляций лимфоцитов слизистой оболочки желудка резко отличается от такового периферической крови у здоровых лиц. Соотношение субпопуляций лимфоцитов – преобладание Т-лимфоцитов и Т-цитотоксических лимфоцитов в слизистой оболочке желудка сопоставимо с распределением этих субпопуляций в кишке [2,4].

Иммунные ответы во всех обследованных группах имеют особенности, но характеризуются превалированием Т-клеточного иммунного ответа, за исключением группы с эрозивно-язвенными состояниями. Адекватность компенсаторных механизмов определяется тяжестью патологического процесса в слизистой оболочке желудка. При новообразованиях дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза характеризуется максимальным индексом пролиферации клеток СОЖ, который сочетался с максимальным количеством лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу.

Для обоснования включения иммуномодуля-

торов в комплексную терапию заболеваний гастродуоденальной зоны необходима информация об особенностях иммунного ответа при каждой патологии. Наибольшую информацию о механизмах реализации иммунного ответа в слизистой оболочке желудка при различных воспалительных, гиперпластических и неопластических процессах позволит получить комплексное исследование параметров системного и местного иммунитета.

Целесообразно продолжить исследование показателей местного иммунитета в комплексе с показателями системного иммунитета, особенно с гуморальными факторами – медиаторами межклеточных взаимодействий, осуществляющих регуляцию иммунного ответа, у пациентов с новообразованиями и атрофическим гастритом.

Литература

1. Аруин Л.И. Новая международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – С. 15–17.
2. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М., 2000. – 458 с.
3. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. – М., 2012. – 800 с.
4. Ярилин А.А. Иммунология. – М., 2010. – 749 с.
5. Blaser M.J. Helicobacter pylori and gastric disease / M.J. Blaser // BMJ – 1998. – Vol. 316 (7143). – P. 1507–1510.
6. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 2 year after Helicobacter pylori eradication / J. Guarner, J. Baetlett, R. Seitz [et al.] // Arch. Pathol. Lab Med. – 2005. – Vol. 129, N 11. – P. 1451–1456.
7. Consensus report of the task force on standardization of DNA flow cytometry in clinical pathology / M.G. Ormerod [et al.] // Anal. Cell Pathol. – 1998. – Vol. 17. – P.103–110.
8. Correa P. The gastric precancerous process // Cancer Surv. – 1983. – Vol. 2. – P. 437–450.
9. Correa P. Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process // Cancer rev. – 1992. – N 52. – P. 6735–6740.
10. Correlatio between CD4,CD8 cell infiltration in gastric mucosa, H. pylori infection and symptoms in patients with chronic gastritis / A.P Lu, S.S Zhang, O.L. Zha [et al.] // Wold J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 28. – P. 2486–2490.
11. Guidelines for implementation of clinical DNA cytometry / T.V. Shankey, P.S. Rabinovitch, B. Bagwell [et al.] // Cytometry. – 1993. – Vol. 14. – P. 472–477.
12. Helicobacter pylori-induced mucosal inflammation is TH-1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, genedeficient mice / L.E. Smythies, K.B. Waites, J.R. Lindsey, P.R. Harris // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 1022–1029.

13. Influence of H.pylori infection and eradication on p53, cerbB-2 and Ki-67 in gastric mucosa / K. Brajsa, Z. Ferencic, M. Katicic [et al.] // Hepato-gastroenterology. – 2006. – Vol. 53. – P. 968–972.

14. Kovama S. Apoptotic depletion of infiltrating mucosal lymphocytes associated with Fas ligand expression by H. pylori-infected gastric mucosal epithelium human glandular stomach as a site of immune privilege // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 773–780.

15. Nagayo T. Precursors of human gastric cancer: their frequencies and histological characteristics : Pathophysiol. Carcinogenesis Dig. Org. Proc. 7th Int. Symp. Princess Takamatsu // Cancer Res. Fund. – 1977. – P. 151–160.

16. Use fullness of p53 and Ki-67 immuno-histochemical analysis for preoperative diagnosis of extremely well-differentiated gastric adenocarcinoma / C. Niimi, N. Ohmiya., Y. Niwa [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 118. – P. 683–692.

УДК 616-099-08

В.В. Воробьева, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОТЕКТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Целью работы явилось экспериментальное изучение механизмов защитного действия производных тиобензимидазола метапрота и этомерзола 25 и 50 мг/кг в модели острой интоксикации карбофосом ($256 \pm 8,7$) мг/кг у крыс. Оба препарата восстанавливали переносимость физической нагрузки, нормализовали активность АсАТ, АлАТ, снижали уровни билирубина, креатинина и азота мочевины. Воздействие на процессы перекисного окисления липидов выразилось в снижении концентрации малонового диальдегида и повышении уровней восстановленного глутатиона, при этом устранялись показатели эндогенной интоксикации. Доказаны антигипоксический, антиоксидантный, актопротекторный, энерготропный, репарационный эффекты метапрота и этомерзола.

Ключевые слова: отравления, фосфорорганические соединения, карбофос, метапрот, этомерзол, метаболические протекторы.

Введение

Фосфорорганические соединения (ФОС) вызывают ежегодно во всем мире до 3 млн отравлений [17, 18, 30]. Необходимость разработки средств профилактики и лечения острых отравлений ФОС [12, 18, 26] обусловлена возможностью возникновения массовых отравлений в процессе уничтожения химического оружия [9, 20, 28], при террористических актах, их хозяйственном использовании в качестве инсектицидов, пестицидов и гербицидов [7, 12, 19].

Имеется необходимость в создании хорошо переносимого лечебно-профилактического антидота ФОС [17, 18], помимо имеющихся современных профилактических (П-6 и П-10М) и лечебных антидотов (будаксим и пеликсим) [15, 16, 31]. Применение современных антидотов ФОС [3, 15, 16, 18, 31] эффективно на ранних этапах отравления, но не снимает необходимости ликвидации так называемых отдаленных последствий интоксикации [2, 26]. Отдаленные (отставленные) последствия острых интоксикаций ФОС разнообразны и формируют неблагоприятный фон для возникновения и прогрессирования различных хронических заболеваний [29]. Поэтому поиск средств восстановитель-

но-реабилитационной направленности, обладающих защитными свойствами как в токсикогенной фазе острого отравления, так и в отдаленные сроки после отравлений, представляется весьма актуальным.

Исходя из того, что ФОС, обладая определенной органоспецифичностью, максимально негативно воздействуют на нервную систему, в качестве средств ускоренной реабилитации были выбраны актопротекторы и антигипоксанты метапрот и этомерзол. Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид, группа синтетических адаптогенов, код АТХ А13А, синонимы: бемитил, бемактор), наряду с антигипоксическим, антиоксидантным, ноотропным, актопротекторным, энерготропным, репарационным и иммуномодулирующим эффектом, обладает выраженным нейропротективным свойством [4, 5, 14, 27]. Препарат создан в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова для целевого использования в военной медицине. Препарат позиционировался как актопротектор, т. е. средство, повышающее дееспособность (физическую работоспособность) человека [27]. Этомерзол – производное меркаптобензимидазола (5-этокси-2-этилтиобензимидазол), также