

УДК: 616.33-002.44:612.621.31:616-003.93

Состояние функциональной активности эпителия желудка у больных с пептической язвой

Е.И. Григоренко

Кафедра терапии и семейной медицины ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: тестостерон, пептическая язва гастродуоденальной зоны, репаративная регенерация эпителия

В настоящее время роль *H. pylori* в генезе хронического воспаления и развития язвенных дефектов гастродуоденальной зоны бесспорна и главенствующая. Вместе с тем проблема хронического гастрита и пептической язвы в целом не может быть решена в 100 % случаев путем эрадикации *H. pylori* [5, 8].

Особые надежды на решение проблемы эффективного разрешения язвенного процесса на этапе после эрадикации инфекционного фактора возлагаются на коррекцию структурной перестройки эпителия гастродуоденальной зоны, в основе которой лежит широкий спектр фенотипической модификации эпителиальных клеток, включающий гиперплазию, стратификацию, метаплазию, анаплазию, а также атрофию [3, 9]. Поэтому изучение вопросов восстановления эпителиального барьера гастродуоденальной зоны у больных с эрозивными процес-

сами и пептической язвой, по нашему мнению, является весьма актуальной научной задачей.

Действительно, дисбаланс гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции приводит к нарушению и извращению стереотипной кинетики процесса, разобщению воспаления и регенерации, неадекватному фиброзу. Процесс теряет защитно-приспособительный характер, и для его обозначения применяется термин «дисрегенерация». Причины перехода регенерации в дисрегенерацию могут быть разнообразными. Важную роль играют изменения реактивности организма, которые могут быть связаны, в частности, с нарушениями нейроэндокринной регуляции [4].

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения заместительной терапии гормонами репродуктив-

ной сферы в комплексном лечении хронических заболеваний гастродуоденальной зоны на этапе после эрадикации *H. pylori*. В качестве своеобразной «точки отсчета» при формировании групп сравнения в общем исследовании, помимо нозологической принадлежности, нами выбран системный гормональный дисбаланс, характеризующийся изменением содержания полового стероидного гормона тестостерона. В рамках указанной цели в статье представлены результаты витральных экспериментов, документирующих динамику гормонозависимого влияния аутологических лимфоцитов на функциональную активность эпителия желудка (на этапе после эрадикации *H. pylori*).

Материал и методы

Обследовано 45 больных мужского пола с пептической язвой. Все обследованные больные

были разделены на следующие группы: 1-я группа – 25 больных с пептической язвой гастродуоденальной зоны и с физиологическим уровнем содержания тестостерона в плазме крови; 2-я группа – 20 больных с пептической язвой гастродуоденальной зоны со сниженным уровнем содержания тестостерона в плазме крови;

Контрольную группу составили 20 здоровых донора мужского пола в возрастном диапазоне, соответствующем больным 1-й и 2-й групп, у которых ФГДС проводилась для решения дифференциально-диагностических задач и у которых после комплексного обследования не было обнаружено патологии гастродуоденальной зоны, а также наличия *H. pylori*. У всех больных 1-й–2-й групп при обследовании было выявлено наличие *H. pylori* и проведена комплексная антигеликобактерная терапия с документированной успешной эрадикацией возбудителя.

Определение содержания общего тестостерона в плазме крови проводилось с помощью набора “TESTOSTERONE EIA COBAS CORE”. Использовался полуавтоматический фотометр “CORMAY MULTI”. Нами использован также метод краткосрочных органических культур. Материалом исследования служил биопсийный материал, полученный при диагностической ФГДС. С эпителиальными клетками каждого больного параллельно проводились несколько экспериментов (лимфоидная регуляция пролиферативной активности эпителия – ЛРПА): опыт 1 (ПИ): культивация клеток эпителия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в термостате при 37°C в течение трех суток → определение пролиферативного индекса (ПИ), который отражал процент митозов на 300 эпителиальных клеток; опыт 2 (ЛРПА): суспензия аутологических мононуклеарных клеток в дозе 80×10^6 (контроль – в камере Горяева) → в культуральную среду при начале культивирования;

опыт 3 (ЛРПА): суспензия мононуклеаров → преинкубация лимфоцитов с 0,02 мл 0,01 % раствора тималина в среде 199 в течение 30 мин в термостате при 37°C → отмывание клеток → в культуральную среду; опыт 4 (ЛРПА): суспензия мононуклеаров преинкубация клеток с 6,0 нг/мл человеческого тестостерона (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; опыт 5 (ЛРПА): суспензия мононуклеаров → преинкубация клеток с 6,0 нг/мл человеческого тестостерона (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01 % раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; опыт 6 (ЛРПА): суспензия мононуклеаров → преинкубацией клеток с 12,0 ЕД/мл раствора хорионического гонадотропина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду; опыт 7 (ЛРПА): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 12,0 ЕД/мл раствора хорионического гонадотропина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01 % раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду.

Результаты и обсуждение

Секреция тестостерона тестисами (только 5 % тестостерона образуется вне тестикул) осуществляется не постоянно, а эпизодически, что является одной из причин широких колебаний уровня этого гормона в крови [7]. Учитывая циркадный ритм секреции полового стероида (максимальное его содержание в крови около 7 часов утра и минимальное около 13 часов), забор крови для определения его в плазме крови у всех больных мужского пола осуществлялся в одно время (в 8 часов утра).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что в 1-ю группу отобраны больные, у которых содержание полового стероидного гормона в системном кровотоке не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний, а во 2-ю – больные, у которых содержание тестостерона в плазме крови статистически достоверно (на 21,1 %, $p < 0,01$) снижено.

Результаты инкубационных тестов, характеризующих влияние тималина, тестостерона и гонадотропина хорионического на лимфоцито-опосредованную пролиферативную активность эпителия (ЛПАЭ) гастродуоденальной зоны у больных 1-й и 2-й групп, представлены в табл.

Морфогенетическая активность лимфоцитов реализуется прежде всего при регенераторных процессах, вызванных нарушением гормонального режима организма во всех органах и тканях (включая эпителиальные клетки), обладающих высокими потенциалами к восстановительному и гипертрофическому росту, независимо от исходного уровня их клеточного обновления. Влияние лимфоцитов на процессы регенерации в организме реализуется прямо (посредством ростового фактора, выделяемого в культуральную среду) и опосредованно – через контроль пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток. Так, в частности, установлено, что Т-лимфоциты способны контролировать пролиферацию клеток различного типа, включая эпителиальные [2, 6].

Анализ представленных в табл. данных свидетельствует, что у больных с патологией гастродуоденальной зоны, протекающей на фоне сохраненной секреции тестостерона (1-я группа) введение суспензии аутологических мононуклеаров в культуральную среду (опыт 2 (ЛРПА)) не оказывает статистически значимого влияния на ПИ эпителия, а под влиянием преинкубации лимфоцитов с ти-

Таблица

Влияние тималина, тестостерона и гонадотропина хорионического на лимфоцито-опосредованную пролиферативную активность эпителия у больных 1-й и 2-й групп, ПИ

Этапы экспериментов	Стат. показ.	1-я группа	2-я группа
Опыт 1(ПИ)	M ± m	21,3 ± 1,2	25,4 ± 1,4
	n	25	20
	p	—	—
	p ₁	—	—
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 2(ЛРПА) (+ лимфоциты)	M ± m	20,5 ± 0,9	24,2 ± 1,3
	n	25	20
	p	> 0,5	> 0,5
	p ₁	—	—
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 3(ЛРПА) (+ лимфоциты + тималин)	M ± m	21,8 ± 1,1	25,2 ± 0,9
	n	25	20
	p	> 0,5	> 0,5
	p ₁	< 0,5	> 0,5
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 4(ЛРПА) (+ лимфоциты + тестостерон)	M ± m	19,2 ± 0,9	23,2 ± 1,1
	n	25	20
	p	< 0,2	< 0,2
	p ₁	< 0,5	> 0,5
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 5(ЛРПА) (+ лимфоциты + тестостерон + тималин)	M ± m	20,9 ± 1,1	22,9 ± 1,0
	n	25	20
	p	> 0,5	< 0,2
	p ₁	> 0,5	< 0,5
	p ₂	< 0,5	> 0,5
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 6(ЛРПА) (+ лимфоциты + хорионический гонадотропин)	M ± m	18,5 ± 0,9	19,2 ± 0,9
	n	25	20
	p	< 0,1	< 0,001
	p ₁	< 0,2	< 0,01
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	— —	— —
Опыт 7(ЛРПА) (+ лимфоциты + тималин + хорионический гонадотропин)	M ± m	18,8 ± 1,2	18,9 ± 1,0
	n	25	20
	p	< 0,2	< 0,001
	p ₁	< 0,5	< 0,01
	p ₂	—	—
	p ₃ p ₄	> 0,5 < 0,1	> 0,5 < 0,001

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в опыте 1 (ПИ) в одной и той же группе, p₁ – в сравнении с опытом 2 (ЛРПА), p₂ – в сравнении с опытом 4 (ЛРПА), p₃ – в сравнении с опытом 6 (ЛРПА), p₄ – в сравнении с опытом 3 (ЛРПА).

малином исследованный показатель существенно не меняется. У больных 1-й группы тестостерон (опыт 4 (ЛРПА)) существенно не влияет на трофическую функцию иммуноцитов; в опыте 5 (ЛРПА)

(последовательная преинкубация лимфоцитов с тестостероном и тималином) ПИ также достоверно не отличается от соответствующего показателя как в опыте 2 (ЛРПА), так и в опыте

4 (ЛРПА).

В опыте 6 (ЛРПА) у больных 1-й группы под влиянием преинкубации с хорионическим гонадотропином, а также в биологической модели с плацентарным гормоном и тималином (опыт 7 (ЛРПА)) лимфоциты существенно не влияют на ПИ эпителиальных клеток.

У больных с пептической язвой, протекающей на фоне тестостероновой недостаточности (2-я группа), суспензия аутологических мононуклеарных клеток в опытах 2 (ЛРПА) – 5 (ЛРПА) не оказывает существенного влияния на пролиферативную активность эпителия.

Нами также установлено, что у больных 2-й группы иммуноциты приобретают своеобразную “чувствительность” к плацентарному гормону: в опыте 6 (ЛРПА) ПИ достоверно снижается.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют, что при патологии гастродуоденальной зоны, протекающей на фоне дисбаланса гормонов репродуктивной сферы у мужчин гонадотропин хорионический может потенцировать способность лимфоцитов модулировать пролиферативную активность эпителия гастродуоденальной зоны.

Выводы

У больных с пептической язвой с тестостероновой недостаточностью (больные мужского пола) обнаружено существование системы гормонального контроля лимфоидной регуляции репаративной регенерации эпителия гастродуоденальной зоны.

Указанные факты можно расценивать как научное обоснование целесообразности использования хорионического гонадотропина (у больных мужского пола; использование модулирующей регенераторную активность и для стимуляции синтеза эндогенного тестостерона) для коррекции репаративной регенерации эпителия

слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, протекающей на фоне тестостероновой недостаточности.

Литература

1. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — 255 с.
2. Бабаева А.Г., Зотиков Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. — М.: Наука, 1987. — 207 с.
3. Вахрушев Я.М., Никитина Е.В. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов // *Клин. медицина.* — 1999. — №2. — С.28—31.
4. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швец Н.И. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечивания язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — К.: Здоровье, — 1997. — 160 с.
6. Петров Р.В., Манько В.М. Взаимодействие Т-лимфоцитов со стволовыми кроветворными клетками: влияние на процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников // *Итоги науки и техники. Иммунология.* — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 15. — С. 109—154.
7. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Стариковой. — СПб.: Питер, 1996. — 544 с.
8. Axon A. *Helicobacter pylori* is not a commensal // *Current Opinion in Gastroenterol.* — 1999. — Vol.15.(Suppl.1) — P.1—4.
9. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet* — 1983. — Vol.75. — P. 1273—1275.

Гормоноопосредкована лімфоїдна регуляція функціональної активності епітелію шлунку у хворих чоловічої статі з пептичною виразкою після ерадикації *Helicobacter pylori*

О.І. Григоренко

У хворих з пептичною язвою вивчений рівень секреції тестостерону і залежно від цього рівня визначена гормонозалежна лімфоцито-опосередкована функціональна активність епітелію слизової оболонки гастродуоденальної зони. У хворих чоловічої статі з пептичною виразкою і тестостероновою недостатністю знайдено існування системи гормонального контролю лімфоїдної регуляції репаративної регенерації епітелію гастродуоденальної зони. Надане наукове обґрунтування доцільності використання хоріонічного гонадотропіну для корекції репаративної регенерації епітелію слизової оболонки гастродуоденальної зони при тестостеронової недостатності.

Ключові слова: тестостерон, пептична виразка гастродуоденальної зони, репаративна регенерація епітелію

Hormone-mediated of gastric epithelium functional activity in male patients with peptic ulcer after *Helicobacter pylori* eradication

Е.І. Grigorenko

Testosterone level in patients with peptic ulcer was studied and concerned hormone-dependent lymphoid-mediated functional activity was specified. In male patients with peptic ulcer and testosterone insufficiency a system of lymphoid regulation of reparative regeneration hormonal control gastric and duodenal epithelium was discovered. A scientific basing of chorionic gonadotropine expediency for correction reparative regeneration in case of testosterone insufficiency.

Key words: testosterone, peptic ulcer, reparative regeneration of gastric and duodenal epithelium

Условия публикации материалов в «Крымском терапевтическом журнале»

- 1) Статьи публикуются на русском, украинском и английском языках
 - 2) Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, экспертным заключением, визой научного руководителя (на первой странице), заверенной круглой печатью (на первой странице).
 - 3) Авторский оригинал статьи состоит из двух экземпляров: одного — на бумаге, другого — в электронной форме.
 - 4) Объём текста публикуемых материалов не должен превышать:
 - a) оригинальные исследования — 8 с
 - b) обзор, лекция — 15 с
 - c) короткая информация, случай из практики — 3 с
 - 5) Текст набирается в формате Microsoft Word for Windows без ручных переносов, шрифтом Times New Roman. Размер шрифта — 12 пт, через 2 интервала с полями слева 2,5 см, справа 2 см, сверху и снизу по 2 см,
 - 6) В электронной форме статья должна быть представлена на отдельной дискете 3,5" а также 1 экземпляр распечатки. Для надёжности рекомендуется сохранять на дискете две копии файла одной статьи
 - 7) В начале первой страницы обязательно указывается УДК, инициалы и фамилия авторов, полное название статьи, учреждение, из которого вышла работа, кафедра (клиника, отдел, лаборатория), где выполнена работа, с указанием научного звания, инициалов и фамилии руководителя; город.
 - 8) К оригинальным и дискуссионным статьям прилагаются короткие резюме на английском, украинском и русском языках (полное название статьи, инициалы и фамилии авторов к резюме на каждом языке и текст не более 1/3 страницы). Резюме должно дополнять язык оригинала. Например, для статьи на русском языке резюме на украинском и английском языках
 - 9) Ключевые слова обязательны.
 - 10) Оригинальные статьи, содержащие результаты экспериментальных и клинических исследований авторов, должны иметь следующие разделы:
 - a) «Вступление»
 - b) «Цель работы»
 - c) «Материал и методы»
 - d) «Результаты и обсуждение»
 - e) «Выводы»
 - 11) На первой странице указываются:
 - a) название статьи
 - b) фамилии и инициалы авторов (Инициалы-впередии амиили)
 - c) учреждение, где работают авторы
 - d) город
 - e) страна (для иностранцев)
 - f) ключевые слова
 - 12) Иллюстрации
 - a) ВСЕ рисунки и графики должны быть выполнены так, чтобы они хорошо выглядели при чёрно-белой печати
 - b) Количество рисунков не должно быть более трёх
 - c) фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими, выполненными тушью
 - d) Рисунки принимаются в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi.
 - e) графики и диаграммы исполнены тушью, либо на дискете в формате Microsoft Excel непосредственно в тексте. Диаграммы и графики должны быть чёрно-белыми
 - f) На обороте каждого иллюстрированного материала проставляется его номер, фамилия автора, пометается «вверх» и «вниз». Подписи к рисункам располагаются внизу рисунка в электронном варианте или на отдельном листе в рукописном варианте
 - g) Микрофотографии и рентгенограммы размером 5x8 см выселяются в двух экземплярах
- 13) Таблицы.
- Текст таблицы набирается шрифтом Arial 8 пт. Обозначения таблицы и ее номера дается в правом верхнем углу. Название таблицы сверху посередине. В электронном варианте таблицы располагаются прямо в тексте.
- Таблицы, выполненные с помощью табуляторов, рассматриваться не будут
- 14) Формулы.
- Математические формулы должны быть тщательно проверены и четко вписаны черными чернилами. В формулах необходимо выделить:
- a) большие и маленькие буквы (большие обозначаются 2-мя черточками внизу, маленькие 2-мя черточками сверху)
 - b) латинские и греческие буквы (латинские подчеркиваются синим карандашом, греческие обводятся красным). Они должны быть набраны шрифтом Symbol.
 - c) подстрочные и надстрочные буквы и цифры
- 15) Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках.
- 16) Список литературы оригинальных работ не должен превышать 15 источников, обзорных статей — 70 источников, располагаемых по алфавиту в соответствии с современными требованиями к цитированию.
- 17) Распечатка статьи подписывается автором, приводятся данные об авторе (авторах), адрес переписки и номер контактного телефона
- 18) Сокращение слов и терминов (за исключением общепринятых названий мер, физических, химических и математических величин) не допускается
- 18) В статьях следует использовать систему СИ и международные названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов приводятся в разделе «Материал и методы».
- 19) Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей, а также их публикации в виде коротких сообщений и аннотаций.
- 20) Направление в редакцию работ напечатанных в других изданиях или отосланных в другие редакции не допускается
- 21) Авторы несут ответственность за научное и литературное редактирование поданного материала, цитат, ссылок
- 22) Рукописи, дискеты, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются
- 23) Материалы, не соответствующие указанным требованиям публикаций в журнале, не рассматриваются и не возвращаются.