

присутності 1% додецилсульфату натрію (ДСН). Щоб дослідити можливий механізм зміни внутрішньоклітинної локалізації шаперона Hsp90 нами було проведено фракціонування клітин шлунка без додавання додецилсульфату натрію (рис. 2). Аналіз результатів представлених на рис. 2 свідчить про те, що за відсутності ДСН вміст білка Hsp90 у всіх фракціях ракових клітин однаковий і не відрізняється від показників в умовно нормальних клітинах шлунка.

Відомо, що ДСН є сильним детергентом і, відповідно, стабілізує розчинні білки за рахунок зв'язування з гідрофобними ділянками поліпептидів. Отже, на нашу думку один з механізмів перерозподілу білка Hsp90 при онкотрансформації клітин шлунка полягає у збільшенні гідрофобності його молекул і, відповідно, можливою зв'язуванні цього шаперону з клітинними мембранами або з специфічними адапторними молекулами, які і здійснюють внутрішньоклітинний транспорт даного білка.

Таким чином, здійснено дослідження внутрішньоклітинної локалізації цитозольних шаперонів Hsp70 і Hsp90 в пухлини аденокарциноми шлунка. Різниця в розподілі даних шаперонів між ядром і цитозолем може вказувати на те, що їх роль в онкотрансформованих клітинах шлунка може бути іншою в порівнянні з умовно нормальними клітинами слизової. Відомо, що в ракових клітинах активно відбуваються процеси проліферації і, відповідно, процеси біосинтезу білка. Порівняно високий вміст білка Hsp70 в цитозолі клітин аденокарциноми може вказувати на активну участь цього білка в процесах фолдингу поліпептидів, який відбувається на рибосомах. Відомо, що білки родини Hsp70 беруть участь у фолдингу близько 40% поліпептидів, які синтезуються в клітинах еукаріотів [5,21]. Слід зазначити, що згідно даних літератури, рівень експресії шаперонів родин Hsp70 і Hsp90 є високим при багатьох видах раку. Нами ж було показано (рис. 1), що вміст шаперонів Hsp70 і Hsp90 в клітинах аденокарциноми шлунка є достовірно нижчим в порівнянні з умовно нормальними клітинами шлунка, що може відрізнити аденокарциному шлунка від інших типів раку (рис. 1). Проте, як показано на рис. 2, при застосуванні іншого буферу при лізисі клітин рівень білка теплового шоку Hsp90 в ракових клітинах достовірно не відрізняється від умовно нормальних клітин. Це може вказувати на різницю у розподілі даного шаперону між гідрофобною (мембранами) і гідрофільною (зокрема, цитозолем і каріоплазмою) фракціями ракових і умовно нормальних клітин слизової шлунка.

#### Висновки

В клітинах аденокарциноми шлунка людини рівень цитозольних білків теплового шоку Hsp70 і Hsp90 був значно нижчим в порівнянні з контролем. Виявлено також зміни в локалізації білків Hsp90 і Hsp70 між ядром і цитоплазмою в умовно нормальних і ракових клітинах шлунка.

#### Література

- Капустян Л.Н., Княмова Р.Г., Гришкова В.С., Терентьев А.Г., Филоненко В.В., Сидорик Л.Л. (2006) Получение рекомбинантного шаперона GroEL и его иммунологическая кросс-реактивность с Hsp60. Биол. Клетка. 2; 22: 117-120

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Музыка С.В., Винницкая А.Б., Жигулин А.В.

ЛИСОД, Киев, Украина

Помощь при пилородуоденальном стенозе, который обусловлен нерезектабельной опухолью, должна быть направлена на максимально быстрое восстановление проходимости пищеварительного тракта с минимальной травматичностью. Паллиативное хирургическое лечение таких больных характеризуется медленным восстановлением пассажа, длительным стационарным лечением и не приводит к улучшению качества жизни [1,2].  
Целью настоящего исследования является оценка первых результатов эндоскопического пилородуоденального стентирования у инкурабельных больных.

#### Материалы и методы

Эндоскопическое стентирование предлагали больным с клиникой декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка, когда результаты предварительного стадирования указывали на невозможность радикального хирургического лечения. Решение о технической возможности стентирования принимали только после диагностической эзофагогастроэнтероскопии, когда визуализировали просвет полого органа в месте сужения, оценивали его проходимость для достаточного устройства стента. Все вмешательства выполнены после получения письменного осознанного информированного согласия пациента, чему предшествовала беседа с врачом, в ходе которой подробно обсуждали все возможные варианты лечения (открытая хирургическая операция, лапароскопическая операция, эндоскопическое стентирование), их исходы и возможные осложнения.

Все вмешательства выполнены после проведения электрокардиографии, общего анализа крови и коагулограммы. После осмотра пациента, оценки по шкале ASA [3], анестезиологом проводилась внутривенная седация препаратом пропофол. Использовали видеогастроскоп с широким инструментальным каналом и передвижной рентгеновский аппарат. Во всех случаях проводили контрастирование стенозированной участка водорастворимым контрастом, устанавливали рентгенконтрастные метки на уровне проксимального и дистального края сужения. Если эндоскоп не проходил за место сужения, то проводник (струну) в залуковичный отдел двенадцатиперстной кишки проводили под непрерывным рентгенологическим и эндоскопическим контролем, верифицируя канюляцию стеноза водорастворимым контрастом через двухпросветный катетер. Достаточное устройство вводили через инструментальный канал эндоскопа, стент высывбуждали постепенно, следуя инструкции производителя. Через несколько часов пациенту разрешили пить, через сутки выполняли контрольную рентгеноскопию с водорастворимым контрастом, после которой диету постепенно расширяли от жидкой до измельченной пищи. Всем пациентам устанавливали неперекрывающиеся саморасширяющиеся стенты WallFlex (США).

Таблица 1. Характеристика пациенток

Пациент	Пол	Возраст (лет)	Причина стеноза	Длина стента (мм)	Длительность госпитализации (сут)
1	М	58	Аденокарцинома желудка	120	2
2	Ж	59	Карцинома молочной железы с метастазированием в головку поджелудочной железы	120	3
3	М	84	Аденокарцинома желудка	120	2

- Allen A. (2005) Gastrointestinal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin American Journal of Physiology — Cell Physiology. 288: 1-19
- Anathan J., Goldberg A.L., Voellmy R. (1986) Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes. Science. 23: 4749-522-524
- Anfinsen C.B. (1973) Principles that govern the folding of protein chains. Science. 181: 223-230
- Beckmann R.P. (1990) Interaction of HSP70 with newly synthesized proteins: implications for protein folding and assembly. Science. 248: 62-65
- Blagosklonny M.V. (2001) Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. Journal of National Cancer Institute. 93: 239-240
- Bollag D.M., Rozycki D.M., Edelstein S.J. (1996) Protein methods. New York. Pp 415
- Bradford M.M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 7: 248-254
- Bose S., Weiki T., Bugli H. et al. (1996) Chaperone function of Hsp90-associated proteins. Science. 274: 5293: 1715-1717
- Ciocca D.R., Calderwood S.K. (2005) Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive and treatment implications. Cell Stress and Chaperones. Vol. 10: 2: 816-103
- Davenport H.W. (1972) The gastric mucosal barrier. Digestion. 5: 3: 162-165
- Jin Shen Guo, Chi Hin Cho, Ji Yao Wang et al. (2002) Expression and immunolocalization of heat shock proteins in the healing of gastric ulcers in rats. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 37: 1: 17-22
- Tsuyoshi Noguchi, Shinsuke Takeno, Tomotaka Shibata et al. (2002) Expression of heat shock protein 70 in grossly resected esophageal squamous cell carcinoma. Annual of Thoracic Surgery. 74: 222-226
- Fink A.L. (1999) Chaperone-mediated protein folding. Phys. Rev. 79: 2: 425-449
- Fox J.G. (2007) Inflammation, atrophy, and gastric cancer. Journal of Clinical Investigations. 117: 1: 60-69
- Hartl F.U. (1996) Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature. 381: 571-580
- Konturek W., Fischer H., Konturek P.C. et al. (2001) Heat shock protein 70 (HSP70) in gastric adaptation to aspirin in Helicobacter pylori infection. Journal of Physiology and Pharmacology. 52: 1: 153-164
- Cornford A., Dodson A.R., Parsons K.F. et al. (2000) Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer. Cancer Research. 60: 7099-7105
- Heylings J.R., Garner A., Flemstrom G. (1982) The gastric "mucus-bicarbonate" barrier: effect of luminal acid on HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport by amphibian fundic mucosa in vitro. Advances in Experimental Medicine and Biology. 144: 183-185
- Keiko Nakamura, Kazuhito Rokutan, Nobuyuki Marui et al. (1991) Induction of heat shock proteins and their implication in protection against ethanol-induced damage in cultured guinea pig gastric mucosal cells. Gastroenterology. 101: 1: 161-166
- Laemmli U.K. (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the bacteriophage T4. Nature. 227: 52: 680-685
- Lindquist S. (1986) The heat shock response. Annual Review of Biochemistry. 55: 1151-1191
- Malago J.J. (2002) The heat shock response and cytoprotection of the intestinal epithelium. Cell Stress and Chaperones. 7: 2: 191-199
- Malago J.J., Konink J.F.G., Dijk J.E. (2002) The heat shock response and cytoprotection of the intestinal epithelium. Cell Stress Chapter. 7: 2: 191-199
- Oksala N.K. (2002) Heat-shock preconditioning affects restitution of isolated guinea pig gastric mucosa by an arachidonic acid and protein synthesis dependent mechanism. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 37: 12: 1366-1373
- Otaka M. (2006) Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. Biochemical and Biophysical Research Communications. 348: 1: 1-5
- Rokutan K. (2000) Gastric mucosal protection and cell proliferation. Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 15: 12-19
- Rokutan K. (1999) Molecular stress response in the stomach. Nippon Yakurigaku Zasshi. 114: 5: 265-272
- Yoshiki Habu, Takeshi Azuma, Keiko Nakamura et al. (1991) Water immersion stress induces heat shock protein in mouse gastric mucosa. Gastroenterology. 26: 4: 543

#### Результаты

В 2010 году в ЛИСОД было выполнено три эндоскопических пилородуоденальных стентирования. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Баллонная дилатация до или после установки стента не проводилась. Размер стента определяли непосредственно во время вмешательства по результатам контрастирования участка стеноза. Во всех случаях использовались стенты максимальной длины, что было обусловлено большой протяженностью пораженного участка. У всех пациентов был достигнут клинический эффект — восстановление перорального питания. Период наблюдения составил от 3 до 7 месяцев. Осложнения наблюдали в одном случае: периодические боли на протяжении 7 дней, которые купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

#### Обсуждение

В нашем случае стентирование оказалось успешным во всех случаях, что, учитывая малое число наблюдений, пока не позволяет делать выводы о какой-либо закономерности. Анализ результатов исследования эффективности пилородуоденального стентирования был проведен в 2004 году [4] на материале 606 пациентов или 32 публикаций (от 3 до 63 наблюдений в каждой). Установка стента оказалась успешной в 97% случаев, клинический эффект наблюдали у 89% пациентов. В одном из последних рандомизированных исследований получены схожие результаты: 98% и 84% соответственно [5]. Авторы подчеркивают необходимость пилородуоденального стентирования неперекрывающимися стентами, что позволяет снизить частоту миграции стента до 2%, но в 12% возникает обструкция опухолью или грануляционной тканью. Мы не наблюдали данного осложнения, однако известно, что одним из эффективных методов его лечения является повторное стентирование. Кроме миграции, стентирование может приводить к развитию кровотечения, перфорации и болевому синдрому [4], который мы наблюдали у нашего пациента. Боль в первые несколько суток после стентирования обусловлена высокой радиальной расширяющей силой саморасширяющегося эндопротега.

Таким образом, эндоскопическое стентирование является эффективным и малоинвазивным методом лечения пациентов со стенозом выходного отдела желудка. Выбор метода лечения должен проводиться с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни и предпочтений пациента.

#### Литература

- Fiori E., Lamazza A., Volpino P. (2004) Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterology with endoscopic stenting: a randomized prospective trial. Anticancer Research. 24: 269-272
- Johnsson E., Thune A., Liedman B. (2004) Palliation of malignant gastrooduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. World J. Surg. 28: 812-817
- Keats A.S. (1978) The ASA classification of physical status — a recapitulation. Anesthesiology. 49: 233-236
- Dormann A., Meisner S., Verin N. et al. (2004) Self-expanding metal stents for gastrooduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. Endoscopy. 36: 543-550
- Van Hooft J.E., Uitehaag M.J., Bruno M.J. et al. (2009) Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. Gastrointest. Endosc. 69: 1059-1066