Key words: *psychological stress, preoperative anxiety, minimally invasive urology, questionnaires.*

Стаття надійшла до редакції 21.05.2014 р.

Підмурняк Олексій Олексійович - к. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної роботи Хмельницької обласної лікарні; +38 067 945-37-71; docaleksey@yandex.ru

© Вернигородський С.В.

УДК: 616-003.972:616.33-006.6:616.12-008.331.1

Вернигородський С.В.
Кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця-18, 21018, Україна)

ПРОЛІФЕРАЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ШЛУНКОВОГО ЕПІТЕЛІЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ АТРОФІЧНОМУ ГАСТРИТІ

Резюме. *На основі імуногістохімічного аналізу гастробіопсій при хронічному атрофічному гастриті з неповною кишковою метаплазією встановлено високий рівень проліферацій ної активності епітелію (за Ki-67), що дозволяє виділити гіперпроліферативний варіант кишкової метаплазії СОШ. Запропоновано подальше застосування імуногістохімічних маркерів для скринінгу хворих з високим ризиком неопластичної трансформації СОШ.*

Ключові слова: *хронічний атрофічний гастрит, проліферацій на активність, шлунковий епітелій.*

Вступ

Підвищення проліферацій ної активності ДНК-синтезуючих клітин ямкового та шийкового епітелію, зниження швидкості їх диференціації в процесі постійного оновлення епітеліального шару при хронічному атрофічному гастриті (ХАГ) - основа розвитку кількісного дисбалансу між сполучнотканинними та залозистими структурами СОШ і функціональної недостатності останніх [Фадєєнко та ін., 2007]. Порушення координації між процесами проліферації та диференціювання епітеліоцитів при передракових змінах, зокрема при кишковій метаплазії (КМ), і особливості проліферації й апоптозу метаплазованого епітелію СОШ у порівнянні з неметаплазованим можуть допомогти у прогнозуванні хвороби, визначенні ризику малігнізації.

Враховуючи відомості про те, що розвиток хронічного гелікобактерного гастриту завжди супроводжується порушенням клітинного оновлення СОШ [Leung et al., 2001], нами був вивчений стан проліферативної активності епітелію у хворих на ХАГ, асоційований з H.pylori, з і без КМ.

Як маркер проліферації нами був вибраний ядерний антиген Ki-67, оскільки він виявляється у всі активні фази клітинного циклу (G1, S, G2, та M), але відсутній у фазі спокою (G0) [Scholzen et al., 2002].

Важливу роль у виникненні та подальшому розвитку пухлин відіграють порушення процесів апоптозу та активація внутрішньоклітинних сигнальних каскадів [Yasui et al., 2005]. У сигнальному шляху індукції апоптозу особлива роль належить білку Bcl-2. Цей протеїн поряд з іншими (наприклад, Bcl- xL, Mcl-1 тощо) виконує функцію захисту клітин від апоптозу шляхом інактивації проапоптотичних білків [Thomenius, Distelhorst, 2003; Certo, 2006]. Численні клінічні спостереження останніх років переконливо доводять, що експресія білків p53 та Bcl-2 корелює з прогнозом перебігу ХАГ. Порушення координації між проліферацією та диференціюванням епітеліоцитів СОШ при передракових змінах (зокрема при КМ) вивчені недостатньо.

Метою роботи було встановлення особливостей проліферацій ної активності епітелію СОШ при хронічному атрофічному гастриті.

Матеріали та методи

Обстежені 336 пацієнтів (192 (57%) чоловіків і 144 (43%) жінок), направлених в ендоскопічні відділення та кабінети для уточнення клінічного діагнозу. До основної групи хворих, яка підлягала динамічному спостереженню впродовж 6 років, увійшли 68 осіб з ХАГ із КМ із-за переважної асоціації останньої з цим захворюванням. У групі порівняння було дві підгрупи: перша включала 30 недужих на ХАГ без КМ, друга - 21 особу з морфологічно незміненою СОШ. Середній вік пацієнтів, що були обстежені в динаміці, склав (52,96±1,13) роки, середня тривалість захворювання на момент верифікації КМ - (2,6±0,63) роки.

В процесі фіброезофагогастродуоденоскопії та хромоендоскопії з 0,5% водним розчином метиленового синього виконували множинні біопсії (по 2 біоптата з тіла та антрального відділу шлунка та 1 з ділянки кута шлунка з урахуванням вимог модифікованої Сіднейської системи та з профарбованих ділянок СОШ) з наступним гістологічним вивченням біоптатів. Біопсійний матеріал фіксували у 10 % нейтральному формаліні і після загальноприйнятої обробки виготовляли парафінові блоки, а з них - зрізи 5-7 мкм завтовшки. Для визначення метапластичних змін СОШ використовували наступні методики: загальногістологічні (фарбування гематоксиліном й еозином та за Ван Гізон), гістохімічні (забарвлення залозистим діаміном за Спайсером, орсеїном в поєднанні з альціановим синім, альдегід фуксином за Гоморі, альціановим синім при pH 1,0 та 2,5 в поєднанні з ШИК-реакцією).

Визначення персистенції H.pylori у СОШ проводилося швидким уреазним тестом, цитологічно за Папенгеймом та гістологічно - забарвленням за Романовським-Гімзою і толуїдиновим синім.

Схеми антигелікобактерної терапії базувалися на міжнародних рекомендаціях [Malfertheiner et al., 2005]. Контроль ерадикації виконувався через 4 тижні від закінчення лікування трьома методами: цитобактеріоскопією, уреазним тестом та гістологічним дослідженням. Аналогічними методами виключали ймовірність повторного інфікування через 1-6 років після ерадикації.

Імуногістохімічні дослідження виконували на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-біотинового методу ("DAKO", Данія, LSAB2 Systems, HRP). Проліферативну активність клітин оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 ("DAKO", клон MIB-1, Данія), як найчутливішого маркеру проліферації за методом T. Scholzen et al. [2002]. Каспазу-3 виявляли за допомогою CPP32 (Novocastra).

В препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали індекс проліферації (ядерна мітка Ki-67) та індекс апоптозу (перинуклеарна або цитоплазматична мітка CPP32 - каспаза-3) у 5 випадково вибраних полях зору ($\geq$500 клітин) як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів СОШ. Аналогічним чином визначали індекс Bcl-2 - супресора апоптозу.

Для оцінки наявності/відсутності і поширеності секреції муцинів епітеліоцитами СОШ в аналогічних ділянках використовувалася напівкількісна шкала щодо присутності позитивної гістохімічної реакції в клітинах: 0 - реакція відсутня, 1 - реакція слабка (до 30% позитивно реагуючих клітин), 2 -помірна (31-60% клітин), 3 - виражена (більше 60% забарвлених клітин) [Cassaro et al., 2007].

Результати. Обговорення

При вивченні взаємозв'язків між структурними змінами в СОШ та маркуванням епітелію Ki-67 була виявлена тісна кореляційна залежність між цими показниками (r=0,82). У хворих на хронічний атрофічний гелікобактерний гастрит виявляється підвищена проліферація епітеліоцитів за Ki-67 у СОШ антрального відділу порівняно зі здоровими особами (0,578±0,056 проти 0,17±0,005 відповідно, p<0,001), що свідчить про суттєві порушення оновлення епітелію (табл. 1).

Виявилось, що у H.pylori+ пацієнтів проліферацийна активність СОШ за Ki-67 достовірно збільшується у всіх випадках ХАГ, як без КМ, так і з нею щодо здорових осіб з морфологічно незміненою СОШ. Крім того, вона прямопропорційно залежить (r=0,76) від присутності інфекції H.pylori.

В групі хворих з неповною кишковою метаплазією (НКМ), де індекс проліферації був найвищим (0,83±0,02), експресія Ki-67 спостерігалася як на рівні зони типового проліферативного компартмента епітелію СОШ (розташування перешийків залоз), так і в ямках та базальних відділах інтестинальних залоз. Проте маркування Ki-67 в ділянках з повною кишковою метаплазією (ПКМ) переважало саме в гермінативній зоні СОШ та, як правило, не розповсюджувалося на ямки.

При НКМ ми виявили позитивні кореляційні зв'язки між активністю запалення та інтенсивністю проліферації епітелію СОШ (r=0,62) і ступенем контамінації H.pylori антрального відділу шлунка (r=0,59), що у свою чергу може слугувати підтвердженням етіологічної ролі H. pylori у розвитку ХАГ з НКМ.

Отже, зміни життєвого циклу епітеліоцитів у бік активації розмноження під впливом H. pylori призводять до затримки диференціації, тобто, до порушення клітинного оновлення СОШ та її структурної дезорганізації.

Тож отримані результати вже вкотре доводять участь H.pylori у канцерогенезі через розвиток ХАГ як передракового стану шлунка - першої сходинки його багатоетапного еволюційного каскаду. Враховуючи викладене, доцільно рекомендувати хворим на хронічний гелікобактерний гастрит проводити стандартну ерадикаційну терапію.

Маркування білку Bc1-2 за результатами нашого дослідженення було виявлене лише в поодиноких клітинах СОШ. В ділянках як ПКМ, так і НКМ експресія Bc1-2 не спостерігалась, що свідчить про інертність протиапоптотичних механізмів і реалізацію програми апоптозу в СОШ без задіяння генетично детермінованого шляху її активації [Maeda et al., 2002]. Зазначимо, що експресія Bc1-2 загалом не є характерною для шлункового епітелію, оскільки оновлення в СОШ відбувається досить швидко і забезпечення тривалого "виживання" клітин тут не є необхідним. Маркування Bcl-2 відзначалось лише в клітинах запального інфільтрату та лімфатичних фолікулах.

Слабка експресія Bcl-2 була виявлена в 11% хворих на помірно диференційовану аденокарциному.

Експресію білка p53 відзначали лише у випадках НКМ у 27% хворих на ХАГ з КМ та у 12 % недужих на ХАГ без КМ але з важким ступенем дисплазії епітелію.

Експресія каспази-3 (за CPP32) була виявлена в ПЯЕ переважно прилеглих до КМ відділів СОШ й ентероцитах ділянок КМ. Здебільшого вона реєструвалась в зонах саме НКМ та диспластично зміненого епітелію.

У випадках з аденокарциномами спостерігали слабку експресію у помірно диференційованих пухлинах та помірну - в низькодиференційованих. У випадках же перснеподібного раку експресія CPP32 була негативною.

Порівняльний аналіз наявності каспази-3 в ділянках ПКМ та НКМ свідчить про більшу афінність її маркера (CPP32) до абсорбційних ентероцитів при НКМ (табл. 2). Водночас, ПЯЕ прилеглих до КМ ділянок СОШ також помірно реагує з CPP32. Маркування інших епітеліальних клітин не має різниці при різновидах КМ.

Таким чином, в нашому дослідженні ми не спостер-

Таблиця 1. Проліферацийна активність СОШ (за Ki-67) в обстежених осіб (M±m).

Показники	Зміни СОШ при ХАГ			Незмінена СОШ IV (n=21)
	атрофія I (n=30)	атрофія з ПКМ II (n=28)	атрофія з НКМ III (n=40)	
Індекс проліферації у H.pylori+ пацієнтів	0,578±0,056	0,62±0,07	0,83±0,02	0,17±0,005
$P_{I,II,III-IV}$	<0,001	<0,001	<0,001	
P_{I-II}	>0,05			
P_{II-III}		<0,05		
P_{I-III}			<0,05	
Індекс проліферації у H.pylori- пацієнтів	0,386±0,018	0,312±0,015	0,562±0,035	
$P_{(H.pylori+) - (H.pylori-)}$	<0,001	<0,001	<0,001	

Примітка: ПКМ - повна КМ; НКМ - неповна КМ.

ігали помітної активації протиапоптотичних механізмів (за експресією Bcl-2) в епітеліоцитах СОШ, що опосередковано може вказувати на відсутність посиленого апоптозу в СОШ, заявленого в роботах деяких авторів [Moss, 1996; Rudi et al., 1998]. Наші дані співпадають з такими C.T. van Grieken [2003], де відзначався досить низький рівень апоптозу у зонах КМ (або навіть його відсутність), попри високий - у суміжних з КМ ділянках СОШ [Grieken, 2003]. Виявлена нами помірна експресія CPP32 (вказує на активність каспази-3 і неминучість апоптозу) в ПЯЕ, який межує із зонами КМ, свідчить про пошкодження шлункового епітелію і загибель клітин без задіяння генетично-детермінованого шляху активації останньої. Виникнення КМ є відповіддю на альтерацію.

У мононуклеарному запальному інфільтраті власної пластинки СОШ розподіл імуногістохімічних міток мав певні особливості. Персистенції його в антральному відділі очевидно сприяв невисокий рівень активації ефекторних каспаз апоптозу, (зокрема, каспази-3), низька та негативна експресієя Bcl-2 при мінімальній кількості Ki-67-позитивних клітин.

В лімфатичних фолікулах експресія Ki-67 і каспази-3 відзначалася переважно в клітинах світлого центра, а Bcl-2 - в маргінальній зоні фолікула.

В групі H.pylori+ хворих на ХАГ без КМ рівень маркування каспази-3 в запальному інфільтраті СОШ був достовірно ($p<0,01$) нижче, ніж у H.pylori-пацієнтів. Проте при ХАГ з НКМ він достовірно ($p<0,01$) підвищувався в ділянках СОШ, прилеглих до зон метаплазії та не змінювався навіть після успішної ерадікації інфекції. Рівень Bcl-2 в запальному інфільтраті залишався незмінним у всіх досліджених групах, що дає підставу вважати, що експресія Bcl-2 у лімфоцитах підтримується на постійному рівні, забезпечуючи їх "виживання", і під дією антигенної стимуляції не змінюється.

Ефект ерадикації, оцінений з позицій імуногістохімічних змін у клітинах запального інфільтрату, відповідає уявленням про те, що персистенція останнього при відсутності інфекта триває ще до півроку і, навіть, більше [Kumar, 2002]. Цей феномен "самостійного" існування запальної інфільтрації СОШ отримав назву ex-H.pylori-гастрит [Vieth, 2001]. Саме з таким постерадикаційним станом пов'язаний прогноз захворювання [Кононов, 2005].

Імовірно, тривала персистенція мононуклеарного запального інфільтрату при ХАГ з НКМ, яка постійно підтримується наявністю H.pylori, з часом призводить до істинної втрати залозистого епітелію і розвитку власне атрофії. При цьому, на певному етапі захворювання рекрутування мононуклеарів і їх локальна проліферація у власній пластинці стають відносно незалежними від безпосередньої присутності інфекта на поверхні СОШ і зберігаються навіть у разі його успішної ерадикації. Це забезпечується низьким рівнем експресії каспази-3 в клітинах мононуклеарного запального інфільтрата, який не змінюється і після ерадикації. Ймовірно також, що популяція лімфоцитів тривалий час може підтримуватися антигенним стимулом за рахунок можливої аберантної експресії антигенів H.pylori непрофесійними антигенпрезентуючими клітинами [Кононов, 2005].

У вогнищах дисплазії та НКМ при атрофії СОШ реєструється поява p53, причому його рівень при III типі КМ достовірно вищий, ніж при II, що, можливо, відображає пухлинний потенціал першого.

Виявити зворотний розвиток атрофічних змін СОШ з відновленням обсягу залоз після успішної ерадикації H.pylori нам не вдалось, на відміну від Van N.C. Grieken та C. J. Larkin [2004], які спостерігали зазначений ефект через 12 місяців після проведеної терапії. Очевидно, приблизно у такий термін відбувається регресія запаль-

Таблиця 2. Експресія рецепторів каспази-3 до CPP32 в епітеліоцитах СОШ хворих на ХАГ з КМ.

Епітеліоцити / Тип КМ	ПЯЕ	ШМ	ГЕ	ПЕ	ПлЕ	КЕ	СЕПО
ПКМ	++	+	-	+	-	-	+
НКМ	++	+	-	+	-	-	++

Примітка: ПЯЕ - поверхневі епітеліоцити ямок та валиків, ШМ - шийкові мукоцити, ГЕ - головні екзокриноцити, ПЕ - парієтальні екзокриноцити, ПлЕ - пілорічні екзокриноцити, КЕ - келихоподібні екзокриноцити, СЕПО - стовпчасті епітеліоцити з посмугованою облямівкою (абсорбційні); експресія слабка - (+), помірна - (++), виражена - (+++), відсутня - (-).

ного інфільтрату і значно зменшуються апоптозактивуючі сигнали. Таким чином, зворотний розвиток атрофічних змін у СОШ визначається не стільки ерадикацією інфекта, скільки часом постерадикаційного існування екс-гелікобактерного гастриту.

При поєднанні атрофії та КМ (метапластичній атрофії) виявлені найвираженіші порушення клітинного оновлення СОШ. Встановлено достовірне підвищення проліферації епітеліоцитів у ділянках НКМ щодо оточуючої неметаплазованої СОШ ($p<0,001$) і незалежно від різновиду (II чи III тип) НКМ, де цей показник практично не відрізнявся.

Вищий рівень апоптозу (за CPP32) у неметаплазованому епітелії є свідченням й одночасно причиною прогресії атрофії, тобто незворотної редукції клітин. Цей факт загальновідомий [Larkin, 2001; Grieken, 2004]. Високий же рівень проліферації в осередках НКМ (як і ПКМ) пояснює розповсюдження метаплазії в СОШ при атрофії, причому для НКМ розповсюдженість має пряму кореляційну залежність від ступеня атрофії [Cassaro, 2000; Guarner et al., 2001].

Високий рівень проліферацийної активності епітелію в ділянках НКМ зі значним поліморфізмом келихоподібних екзокриноцитів (КЕ) та стовпчастих епітеліоцитів (СЕ), що добре визначається при світловій мікроскопії, уможливлює виокремлення атипового, т.зв. "гіперпроліферативного" типу КМ, який гістохімічно відповідає НКМ з дисплазією епітелію. Натомість простий тип КМ характеризується низьким рівнем проліферації епітеліоцитів, їх кишковим фенотипом і відсутністю дисплазії КЕ та СЕ. Отримані нами результати співпадають з даними Y. Zheng [2010], які вперше запропонували виділення атипової КМ.

Встановлена послідовність молекулярно-біологічних змін, що призводять до метаплазії свідчить про те, що атрофія СОШ тісно поєднана з метаплазією.

При атрофічному мультифокальному гастриті з'являються вогнища проліферуючого метапластичного епітелію - "проліферативна" метапластична атрофія.

Таким чином, хронічний атрофічний гастрит представляє собою не тільки запалення слизової оболонки шлунка, викликане патогенним мікроорганізмом, а складне поєднання розбалансованості бар'єрних (захисних) механізмів, механізмів регуляції кислої шлункової секреції, окислювально-відновних реакцій і клітинного оновлення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При хронічному неатрофічному H.pylpori-асоційованому гастриті збільшується темп оновлення епітелію СОШ (збільшення експресії каспази-3 і маркера проліферації Ki-67) з розширенням проліферацийного компартмента і зон апоптозу. Ерадикація інфекції спричинює зниження проліферацийної активності й апоптозу епітеліоцитів СОШ. При атрофічному ж гастриті процеси апоптозу залишаються домінуючими і після видалення інфекту, а поява НКМ супроводжується активацією процесів розмноження епітелію.

2. При ПКМ, як правило, відмічається зміщення зони проліферації до дна залозистих структур, де розташовувалась більшість Ki-67-позитивних клітин. Це повністю відповідає переходу диференціювання епітелію на варіант, характерний для кишківника з розташуванням проліферацийного компартмента в крипті. При НКМ (і II, і III типів) виділити проліферацийну зону як чітко окреслену щодо мічених клітин неможливо, оскільки Ki-67-позитивні епітеліоцити зустрічалються в усіх відділах залоз.

3. Експресія Ki-67 КЕ та СЕ при НКМ була достовірно ($p<0,05$) вищою, порівняно з абсорбційними епітеліоцитами при ПКМ в антральному відділі шлунка, при цьому між II і III типами НКМ відмінностей виявлено не було.

Після успішно проведеної ерадикаційної терапії атрофічні зміни СОШ не піддаються зворотному розвитку, а регресія мононуклеарного запального інфільтрату сповільнена, про що свідчать низький рівень каспази-3 і високий - Ki-67 в мононуклеарних клітинах.

4. Високий рівень Ki-67, значний поліморфізм КЕ та СЕ дозволяють виокремити атиповий "гіперпроліферативний" варіант КМ. В Міжнародній Падуанській класифікації гастроінтестинальних неоплазій (дисплазій) подібні зміни віднесені до категорії пограничних (варіант невизначеної неоплазії /дисплазії).

5. Тривала персистенція запалення з підтриманням апоптозу епітеліоцитів може бути однією з причин атрофії СОШ.

6. У зв'язку з формуванням уявлень про атрофію як процес зменшення кількості спеціалізованих клітин СОШ, що може бути внаслідок заміни їх метапластичним епітелієм, ми вважаємо за доцільне виділити поняття "метапластична атрофія".

Механізми, що перешкоджають зворотному розвитку атрофії СОШ, найімовірніше, зумовлені трансформацією фенотипу епітеліоцитів на такий, що менш спроможний до апоптозу. Вивчення патогенетичних ланок регресії атрофії, виділення важливих чинників впливу на неї потребують подальших досліджень. Внесення до класифікації ХАГ його метапластичного варіанту, гіперпроліферативної форми КМ дозволить виділити групу ризику щодо хворих на ХАГ для подальшого спостереження і лікування з метою попередження неопластичної трансформації СОШ при передракових станах.

Список літератури

Кононов А.В. Морфология поверхностного и атрофического гастрита В при эрадикации Helicobacter pylori / А.В. Кононов // Архив патологии. - 2005. - Т. 67, № 5. - С. 17-21.

Фадєєнко Г.Д. Атрофічний гастрит: механізми виникнення, окремі питання діагностики та оборотності розвитку / Г.Д. Фадєєнко, К.О. Просоленко, Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 2. - С. 8-13.

Analysis of apoptotic and antiapoptotic signalling pathways induced by Helicobacter pylori / Maeda S., Yoshida H., Mitsuno Y. [et al.] // Mol. Pathol. - 2002. - Vol. 55, № 2. - P. 286-293.
Cassaro M. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer / M. Cassaro // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol.95, № 6. - P. 1431-8.
Certo Michael Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members / Michael Certo // Cancer Cell. - 2006. - Vol. 9. - P. 351-365.
Guarner J. Gastric atrophy and extent of intestinal metaplasia in a cohort Helicobacter pyloriinfected patients / J. Guarner, R. Herrera-Goepfert, A. Mohar // Hum. Pathol. - 2001. - Vol.32. - P. 31-35.
Increased apoptosis in gastric mucosa adjacent to intestinal metaplasia / van Grieken C.T. // J. Clin. Pathol. - 2003. - Vol. 56. - P. 358-362.
Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype / Cassaro M., Rugge M., Tieppo C. [et al.] // J. Clin. Pathol. - 2007. - Vol. 60. - P. 615-621.
Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in Helicobacter pylori-induced gastric epithelial apoptosis / Rudi J., Kuck D., Strand S. [et al.] // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol.102. - P.1506-14.
Kumar D. Pre and post eradication gastric inflammation in Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer / D. Kumar // Indian J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 21, № 1. - P. 7-10.
Larkin C. J. Gastric corpus atrophy following eradication of Helicobacter pylori / C. J. Larkin // European Journal of Gastroenterology & Hepatology - 2001. - Vol. 13, № 4. - P. 377-82.
Leung W. K. Apoptosis and proliferation in Helicobacter pylori-associated gastric intestinal metaplasia / Leung W. K., Yu J., To K. F. [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. - 2001. - Vol. 15, № 9. - P. 1467-1472.
Leung W. K. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review / Leung W. K. // Gastric. Cancer. - 2005. - Vol. 8. - P. 86-94.
Malfertheiner P. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection - Summary of the Maastricht-3 2005. Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // Business Briefing: European Gastroenterology Review. - 2005. - P. 59-62.
Moss S.F. Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori / S.F. Moss // Gut. - 1996. - Vol. 38. - P. 498-501.
The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure / Scholzen T., Endl E., Wohlenberg C. [et al.] // J. Pathol. - 2002. - Vol. 196. - P. 135-144.
Thomenius M.J. Distelhorst C.W. Bc12 on the endoplasmic reticulum protecting the mitochondria from a distance / M.J. Thomenius, C.W. Distelhorst // J. Cell. Sci. - 2003. - Vol. 116. - P. 4493-449.
van Grieken N.C. Quantitative assessment of gastric antrum atrophy shows restitution to normal histology after Helicobacter pylori eradication / van Grieken N.C. // Digestion. - 2004. - Vol. 69, № 1. - P. 27-33.
Vieth M. Acute measles gastric infection / M. Vieth // Am. J. Surg. Pathol. - 2001. - Vol. 25, № 2. - P. 259-62.
Zheng Y. Expression of p53, c-erbB-2 and Ki67 in intestinal metaplasia and gastric carcinoma / Y. Zheng // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16. - P. 339-344.

Вернигородский С.В.

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Резюме. *На основе иммуногистохимического анализа гастробиопсий при хроническом атрофическом гастрите с неполной кишечной метаплазией установлен высокий уровень пролиферативной активности эпителия (Ki-67), что позволяет выделить гиперпролиферативный вариант кишечной метаплазии СОЖ. Предложено дальнейшее применение иммуногистохимических маркеров для скрининга больных с высоким риском неопластической трансформации СОЖ.*

Ключевые слова: *хронический атрофический гастрит, пролиферативная активность, желудочный эпителий.*

Vernygorodskyi S.V.

PROLIFERATIVE ACTIVITY OF GASTRIC EPITHELIUM IN CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Summary. *The high proliferative activity of the epithelium (Ki-67) in the areas of incomplete intestinal metaplasia was established on the basis of immunohistochemical analysis of gastrobiopsies of patients with chronic atrophic gastritis, which allows to emphasize the hyperproliferative type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa. The further using of immunohistochemical markers for screening patients with high risk of neoplastic transformation of gastric mucosa was proposed.*

Key words: *chronic atrophic gastritis, proliferative activity, gastric epithelium.*

Стаття надійшла до редакції 13.05.2014 р.

Вернигородський Сергій Вікторович - д.мед.н, доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; vernsot@rambler.ru.

© Барило О. С., Склярук Н. В., Царик Н. П.

УДК: 616.314.:616.322-002.

Барило О.С., Склярук Н.В., Царик Н.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра хірургічної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗВ'ЯЗКУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ З ХРОНІЧНИМ ТОНЗИЛІТОМ

Резюме. *Досліджено особливості перебігу хронічного пародонтиту на тлі хронічного тонзиліту. Використовували об-'єктивні методи оцінки стану органів ротової порожнини та стану гігієни. Досліджено особливості мікрофлори при даних*