

УДК 616.342-002.44-085.281-07:616.33-018.7-092.18

Влияние антигеликобактерной терапии на показатели клеточного гомеостаза (Ki-67, Bcl-2 и апоптоз) эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

А.М. Осадчук¹, В.П. Детюченко¹, Л.А. Милова-Филиппова², И.М. Кветной³¹Военно-медицинский институт, Самара,²ММУ МСЧ № 14, Самара,³Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург)

Effect of antihelicobacter therapy on cellular homeostasis (Ki-67, Bcl-2 and apoptosis) of stomach epithelial cells at peptic ulcer of duodenum

A.M. Osadchuk, V.P. Detyuchenko, L.A. Milova-Filippova, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. Повышение эффективности антигеликобактерной терапии и улучшение показателей клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Материал и методы. Обследовано 172 пациента: 100 – с ЯБДК, 30 – с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), 30 – с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 12 – практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК, ХНГ, ХАГ вошли только инфицированные *H. pylori*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала слизистой оболочки желудка.

Больные ЯБДК были разделены на 2 равные группы: в первой группе осуществлялась эрадикация *H. pylori* по традиционной 7-дневной схеме с использованием омепразола по 20 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в день, во второй группе к традиционной схеме эрадикации добавлялся таурин по 500 мг 2 раза в день. Затем первая группа продолжала получать омепразол в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию. Вторая группа продолжила лечение омепразолом в сочетании с приемом таурина в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию.

Группы сравнения были представлены пациентами с ХНГ, ХАГ и практически здоровыми.

Наряду с ФГДС-контролем через 2 и 4 нед у всех

Aim of investigation. To increase efficacy of antihelicobacter therapy and improve cellular homeostasis of epithelial cells of stomach mucosa (SM) in patients with peptic ulcer of duodenum (PUD).

Stuff and methods. 172 patients were investigated: 100 of them had PUD, 30 – chronic non-atrophic gastritis (CNG), 30 – chronic atrophic gastritis (CAG) and 12 generally healthy persons. Only patients with *H. pylori* infection proved by morphological investigation of the stomach mucosa were included in PUD, CNG, CAG groups.

PUD patients were separated into 2 equal groups: in the first group eradication *H. pylori* was carried out according to established 7-day's mode with application of omeprazole on 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid, in the second group taurine 500 mg bid was added to conventional algorithm of eradication. Then the first group continued to receive omeprazole for 6 wks followed by maintenance therapy. The second group has continued treatment by omeprazole in combination to taurine for 6 wks, and then – maintenance therapy.

Comparison groups have been presented by patients with CNG, CAG and practically healthy persons.

Along with endoscopy control in 2 and 4 wks for all patients with CNG and PUD regulatory molecules (Ki67, Bcl2) and apoptotic activity of antral epithelial cells prior to treatment and in 6 wks after *H. pylori* eradication was studied.

Results. At patients with CNG slight increase of

больных с ХНГ и ЯБДК осуществлялось исследование регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) и апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка до начала лечения и спустя 6 нед после проведенной эрадикации *H. pylori*.

Результаты исследования. У пациентов с ХНГ определялось незначительное увеличение апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пропорционально ему – экспрессии Ki-67 и Bcl-2. Формирование ХАГ патогенетически связано с высокой пролиферативной и антиапоптозной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при умеренном возрастании их апоптозного потенциала. ХАГ и ХНГ осложняются ЯБДК при значительном нарастании апоптозного потенциала эпителиоцитов. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени их апоптозную активность. Установлено, что введение в схему эрадикационной терапии таурина достоверно увеличивает процент элиминации, сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При его использовании в течение 6 нед показатели экспрессии Ki-67, Bcl-2 и апоптозная активность эпителиоцитов восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

Выводы. Включение в схему эрадикационной терапии *H. pylori* таурина повышает ее эффективность и улучшает показатели клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ЯБДК.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Ki-67, Bcl-2, апоптоз.

Инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) населения Российской Федерации превышает 80% [6]. В большинстве случаев это ведет к развитию заболеваний, ассоциированных с данным микроорганизмом. Наиболее распространенными из них являются хронический антральный гастрит и *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДК). Частота встречаемости язвенной болезни в популяции достигает 7–10%. При этом ЯБДК регистрируется в 4 раза чаще язвенной болезни желудка и в 80–90% случаев ассоциируется с *H. pylori* [2, 6, 11, 16, 18]. Возникновению ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, всегда предшествует хронический антральный гастрит. Приблизительно в 50% случаев в течение жизни происходит прогрессирование геликобактерассоциированного хронического гастрита. По мере его прогрессирования развиваются атрофические изменения в антральном отделе желудка, а затем и в фундальном. Развитие атрофического процесса в антральном отделе в значительной мере увеличивает риск возникновения ЯБДК, а в фундальном – рака желудка кишечного типа [3, 7, 10].

Механизм прогрессирования морфологических изменений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ)

apoptotic activity of stomach epithelial cells was determined and proportionally – expression Ki67 and Bcl2. CAG development is pathogenically related to high proliferative and antiapoptotic activity of epithelial cells of the stomach mucosa at moderate increase of their apoptotic potential. CAG and CNG are complicated by PUD at significant increase of apoptotic potential of epitheliocytes. *H. pylori* eradication in patients with PUD reduces proliferation of SM epithelial cells and – in higher degree – their apoptotic activity. It is known, that addition of taurine to eradication therapy algorithm significantly increases elimination rate, reduces terms of healing of duodenal ulcers. At taurine application for 6 wks expression of Ki67, Bcl2 and apoptotic activity of epithelial cells are restored in the much greater degree, than at isolated application of omeprazole.

Conclusions. Addition of taurine to eradication therapy *H. pylori* increases its efficacy and improves parameters of epithelial cell regeneration of SM at patients with PUD.

Key words: peptic ulcer of duodenum, Ki67, Bcl2, apoptosis.

при геликобактерассоциированных заболеваниях изучен недостаточно, однако ведущее значение в этом процессе принадлежит ядерному белку Ki-67, антиапоптозной молекуле Bcl-2 и апоптозу [3, 10, 12]. Сведения о том, что эрадикация *H. pylori* сопровождается обратным развитием морфологических изменений СОЖ, включая метаплазию, дисплазию и атрофию, носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения [9, 14, 15, 17]. Отсутствие возможности контролировать клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ не позволяет прогнозировать течение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В настоящий период невозможно добиться 100% эрадикации микроорганизма даже при повторных курсах антигеликобактерной терапии, что требует поиска более совершенных средств его элиминации, способных эффективно влиять на процесс клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*.

К числу таких средств относится дибикор, действующим началом которого является таурин. Таурин представляет естественный метаболит серосодержащих аминокислот. Установлено, что он способен восстанавливать нарушенный обмен веществ, является мощным антиоксидантом

и цитопротектором. Доказана его эффективность при сахарном диабете, сердечной недостаточности, интоксикациях, метаболическом синдроме и заболеваниях печени [4, 8, 13]. Выявлена антигеликобактерная активность таурина и его способность тормозить апоптоз эндотелиоцитов [1, 19]. Тем не менее характер влияния дибикора (таурина) на клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ при геликобактерассоциированных заболеваниях нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования: повышение эффективности антигеликобактерной терапии и улучшение показателей клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы исследования

Обследовано 172 пациента: 100 — с ЯБДК, 30 — с хроническим *неатрофическим гастритом* (ХНГ), 30 — с *хроническим атрофическим гастритом* (ХАГ) и 12 — практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК, ХНГ и ХАГ вошли только инфицированные *H. pylori*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала СОЖ.

Больные ЯБДК были разделены на две равные группы по 50 человек в каждой. Пациенты обеих групп были адекватно подобраны по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и иммуногистохимическим признакам. Возраст пациентов в 1-й группе колебался от 29 до 68 лет (в среднем $52,4 \pm 2,6$ года), во 2-й — от 28 до 66 лет (в среднем $50,8 \pm 2,2$ года). В 1-й группе проводилась эрадикационная терапия по традиционной схеме с применением омепразола в дозе 20 мг 2 раза в день, амоксициллина 1000 мг 2 раза в день и кларитромицина по 500 мг 2 раза в день. Во 2-й группе традиционная схема эрадикации первой линии дополнялась назначением дибикора по 500 мг 2 раза в день. Антигеликобактерная терапия осуществлялась в течение 7 дней. После проведения курса эрадикации больные ЯБДК 1-й группы продолжали прием омепразола по 20 мг 2 раза в день в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию в течение 1 мес. Пациенты 2-й группы после проведения эрадикационной терапии получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки и дибикор по 500 мг 2 раза в день в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию в течение 1 мес.

В первую группу сравнения вошли 12 практически здоровых лиц в возрасте от 19 лет до 23 года (в среднем $20,7 \pm 1,2$ года). Во вторую — 30 пациентов с ХНГ в возрасте от 28 до 65 лет (в среднем $46,8 \pm 2,6$ года). В третью — 30 пациентов с ХАГ в возрасте от 31 года до 68 лет (в среднем $48,1 \pm 2,7$ года).

Обе группы больных ЯБДК обследованы в динамике по единой программе, включавшей кли-

нические методы, *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС), общее морфологическое и иммуногистохимическое исследования, гистиобактериоскопию. Оценка заживления пептического дефекта проводилась через 2 и 4 нед с помощью ФГДС, выполнявшейся с помощью фиброгастродуоденоскопа «Olympus-GF-40I» и набора инструментария к нему. Эффективность элиминации *H. pylori* оценивали спустя 6 нед после проведенной эрадикационной терапии.

Пациенты группы сравнения обследованы по той же программе однократно.

Образцы ткани для гистологического исследования забирали из антрального и фундального отделов желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине, по Лилли, в течение 24 ч с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации его обезжизняли и заливали в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma).

Для определения *H. pylori* применялся гистологический метод с окраской по Романовскому–Гимзе, являющийся «золотым стандартом» диагностики [2, 6]. Оценка степени обсемененности слизистой оболочки *H. pylori* осуществлялась по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993). Для этого число микробных тел *H. pylori* подсчитывали в 10 полях зрения. Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) — до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя) — от 20 до 50 микробных тел, III (тяжелая) — более 50 микробных тел. Для выявления апоптотных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995). Степень атрофических и метапластических изменений СОЖ оценивали по Сиднейской классификации (1994) с дополнениями M.F. Dixon и соавт. (1999).

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

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 320$: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8), регистрировались цифровой

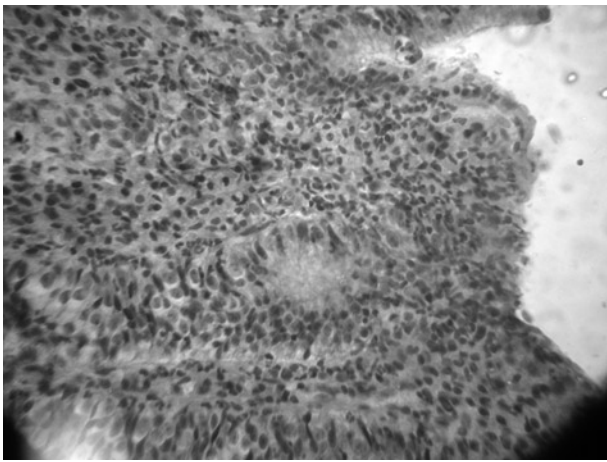


Рис. 1. Хронический антральный гастрит. Атрофия крипт. Лимфоцитарная инфильтрация. Снижение толщины слизистой оболочки. Увеличение $\times 400$

цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа, и передавались в компьютер «Pentium-4». Количество Ki-67 (N_{Ki-67}) и Bcl-2 (N_{Bcl-2})-иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывались на 1 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:

$$I_{АПТ} (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100.$$

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка, определялись до проведения эрадикационной терапии и спустя 6 нед от начала лечения.

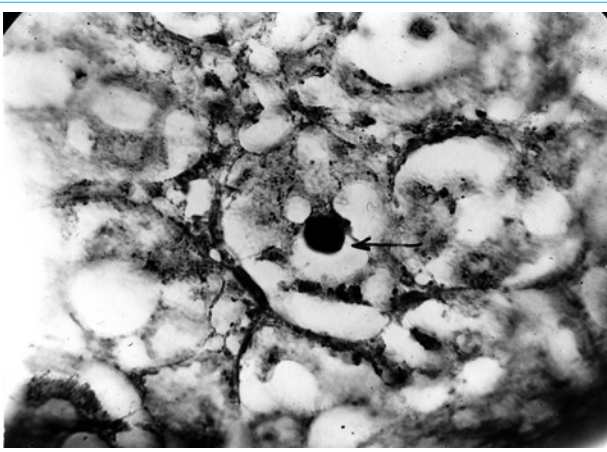


Рис. 3. Хронический неатрофический гастрит. Апоптозное ядро эпителиоцита. Окраска по Мозеру. Увеличение $\times 600$

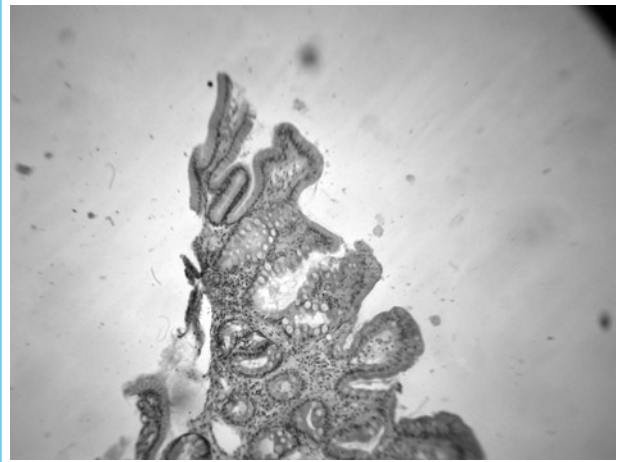


Рис. 2. Хронический антральный гастрит. Кишечная метаплазия. Увеличение $\times 100$

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ «Excel» на персональном компьютере IBM «Pentium-4».

Результаты исследования и их обсуждение

У практически здоровых лиц при ФГДС и морфологическом исследовании биоптатов, взятых из антрального и фундального отделов желудка, не обнаруживалось никаких воспалительных или атрофических изменений. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоциты СОЖ показали низкую пролиферативную активность, выраженную через Ki-67 ($N_{Ki-67}=1,46\pm 0,01$) и апоптозный потенциал ($I_{АПТ}=0,33\pm 0,01\%$). Наряду с этим наблюдалась очень низкая экспрессия антиапоптозной молекулы Bcl-2 ($N_{Bcl-2}=0,93\pm 0,26$).

У больных ХНГ при ФГДС определялся антральный гастрит. При морфологическом исследовании

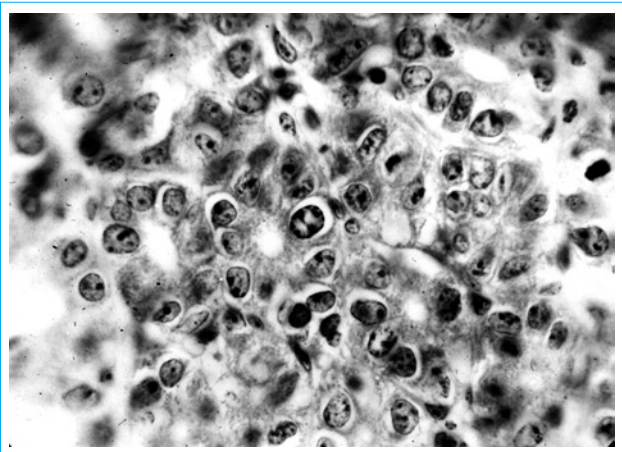


Рис. 4. Возрастание апоптоза в эпителии желудка при ЯБДК. Окраска по Мозеру. Увеличение $\times 600$

Таблица 1

Характер и степень обсемененности СОЖ *H. pylori* в группах сравнения и при ЯБДК до и спустя 6 нед после проведения эрадикационной терапии

Группа обследованных	Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i>					
	I		II		III	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Практически здоровые (<i>n</i> =12)	—	—	—	—	—	—
ХНГ (<i>n</i> =30)	11 ^а	36,7 ^а	13 ^а	43,3 ^а	6 ^а	20 ^а
ХАГ (<i>n</i> =30)	14 ^а	46,7 ^а	16 ^а	53,3 ^а	— ^а	— ^а
Больные ЯБДК 1-й группы (<i>n</i> =50)	7 ^з 13 ^б	14 ^з 26 ^б	10 ^з — ^б	20 ^з — ^б	33 ^з — ^б	66 ^з — ^б
Больные ЯБДК 2-й группы (<i>n</i> =50)	8 ^з 4 ^д	16 ^з 8 ^д	11 ^з — ^д	22 ^з — ^д	31 ^з — ^д	62 ^з — ^д

Примечание. В числителе — абсолютное число и процент пациентов с различной степенью обсемененности СОЖ при ЯБДК до эрадикации, в знаменателе — спустя 2 мес после нее.

^а Различия ($p<0,05$) с практически здоровыми, ^б — с соответствующим показателем до эрадикации, ^в — с соответствующим показателем при ХНГ, ^г — с соответствующим показателем при ХАГ, ^д ($p<0,05$) — с соответствующим показателем в период ремиссии ЯБДК у больных 1-й группы.

Таблица 2

Показатели клеточного обновления в группах сравнения и при ЯБДК до и спустя 6 нед после проведения эрадикационной терапии

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов на 1 мм ² СОЖ, иммунопозитивных к Ki-67, Bcl-2, индекс апоптоза		
	N _{Ki-67}	N _{Bcl-2}	I _{АПТ} , %
Практически здоровые (<i>n</i> =12)	1,46±0,01	0,93±0,26	0,33±0,01
ХНГ (<i>n</i> =30)	12,70±0,29 ^а	1,95±0,12 ^а	0,55±0,02 ^а
ХАГ (<i>n</i> =30)	68,70±1,38 ^а	17,52±0,98 ^а	0,54±0,02 ^а
Больные ЯБДК 1-й группы (<i>n</i> =50)	46,30±0,83 ^з 41,10±0,71 ^б	7,75±0,20 ^з 7,45±0,19	1,92±0,04 ^з 0,92±0,03 ^б
Больные ЯБДК 2-й группы (<i>n</i> =50)	45,20±0,85 ^з 36,30±0,69 ^д	7,63±0,19 ^з 6,78±0,18 ^д	1,88±0,05 ^з 0,76±0,02 ^д

Примечание. В числителе — показатели клеточного обновления до эрадикации, в знаменателе — спустя 2 мес после нее.

^а Различия ($p<0,05$) — с практически здоровыми, ^б — с соответствующим показателем в период обострения,

^в — с соответствующим показателем при ХНГ, ^г — с соответствующим показателем при ХАГ, ^д — с соответствующим показателем в период ремиссии ЯБДК у больных 1-й группы.

довании обнаруживались признаки активного воспаления, присущего геликобактерному гастриту. I степень обсемененности *H. pylori* выявлена у 36,7% пациентов, II — у 43,3% и III — у 20%. Изучаемые показатели клеточного гомеостаза при ХНГ характеризовались увеличением пролиферативной активности, выраженной через увеличение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, до 12,70±0,29 на 1 мм² СОЖ и повышение I_{АПТ} до 0,55±0,02% при умеренном возрастании экспрессии Bcl-2 (N_{Bcl-2} = 1,95±0,12).

У пациентов с ХАГ при ФГДС выявлялась мультифокальная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. При морфологическом исследовании на большом протяжении слизистой оболочки отмечалась ее гипертрофия с участками атрофии. В эпителиоцитах регистрировались дистрофические изменения различной степени выраженности. Возрастала численность

слизеобразующих клеток. Границы между эпителиальными клетками плохо контурировались. Помимо атрофии СОЖ наблюдались ее воспалительные изменения. При этом определялись отеки собственного слоя СОЖ, его инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. У подавляющей части обследованных (56,7%) обнаруживалась кишечная метаплазия слизистой и начальные проявления дисплазии эпителия. Обсемененность слизистой оболочки *H. pylori* была различной: I степени — у 46,7%, II степени — у 53,3% пациентов. Исследуемые показатели клеточного гомеостаза характеризовались значительным преобладанием пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка (N_{Ki-67}=68,70±1,38) над их апоптозным потенциалом (I_{АПТ}=0,54±0,02) при высокой экспрессии Bcl-2 (N_{Bcl-2} = 17,52±0,98).

В 1-й группе больных ЯБДК определялись язвенные дефекты: у 88% — один, у 12% — множественные. У 4% пациентов язва располагалась в залуковичном отделе кишки. У всех больных данной группы определялась высокая степень обсемененности СОЖ: I степень — у 14%, II степень — у 20% и III степень — у 66%. У большинства (72%) выявлена различной выраженности атрофия в антральном отделе желудка: 1-я степень — у 20%, 2-я степень — у 40% и 3-я степень — у 12%. У 38% пациентов обнаруживалась слабовыраженная полная кишечная метаплазия, занимающая менее 5% поверхности желудка. На фоне кишечной метаплазии у части больных имелась дисплазия 1-й и 2-й степени — соответственно 18 и 8% (рис. 1 и 2).

При исследовании клеточного обновления (Ki-67, Bcl-2, I_{АПТ}) определены следующие показатели. Для Ki-67 — $56,30 \pm 0,99$ клеток на 1 мм² СОЖ, для Bcl-2 — $7,75 \pm 0,20$ клеток и для I_{АПТ} значение $1,92 \pm 0,04\%$, свидетельствующие о значительном возрастании пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ при умеренном увеличении I_{АПТ}. Таким образом, пролиферативная и апоптозная активность эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ЯБДК значительно превосходит таковую у больных ХНГ (рис. 3 и 4). Данные изменения клеточного гомеостаза СОЖ обусловлены повышением уровня экспрессии антиапоптозной молекулы Bcl-2 при ЯБДК.

В 1-й группе больных ЯБДК эрадикация *H. pylori* достигнута у 74%. При этом заживление язв ко второй неделе достигалась у 58% пациентов, а к четвертой — у 88%. При определении показателей клеточного гомеостаза через 6 нед после эрадикации констатировались достоверное снижение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, и падение I_{АПТ}. Экспрессия Bcl-2 достоверно не изменялась. Во 2-й группе отмечались высокая степень обсемененности СОЖ, атрофический процесс в антральном отделе желудка и соответствующие им нарушения клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ, достоверно не отличавшиеся от таковых у больных 1-й группы (табл. 1 и 2).

При включении дибикора в схему эрадикационной терапии элиминация *H. pylori* достигалась у 92% пациентов. У 76% больных 2-й группы уже через 2 нед происходило рубцевание язвенных дефектов, а спустя 4 нед — у 98%. Таким образом, язвенные дефекты во 2-й группе заживали в

более короткие сроки и у большего числа пациентов.

При определении показателей клеточного гомеостаза у больных ЯБДК 2-й группы через 6 нед после эрадикационной терапии выявлено достоверное снижение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67 и Bcl-2, и падение I_{АПТ} в значительной мере большие, чем у пациентов 1-й группы. Данное обстоятельство указывает на высокую степень эффективности дибикора в процессе нормализации клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ.

Выводы

1. У пациентов с хроническим неатрофическим гастритом определяется незначительное увеличение апоптозной, пролиферативной и антиапоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

2. Формирование хронического атрофического гастрита патогенетически связано с высокой пролиферативной и антиапоптозной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при незначительном возрастании их апоптозного потенциала.

3. Хронический атрофический и хронический неатрофический гастриты антрального отдела желудка осложняются язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при значительном нарастании апоптозного потенциала эпителиоцитов. Последнее происходит при умеренном увеличении пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка на фоне существенного возрастания их апоптозного потенциала. Нарушения клеточного обновления связаны с умеренным увеличением антиапоптозной активности эпителиоцитов желудка.

4. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени — их апоптозную активность.

5. Введение в схему эрадикационной терапии дибикора достоверно увеличивает процент элиминации *H. pylori*, сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При использовании дибикора с омепразолом в течение 6 нед после проведенной эрадикации показатели клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ (N_{Ki-67}, N_{Bcl-2}, I_{АПТ}) восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

Список литературы

1. Алтунин С.Н., Осадчук М.А. Влияние дибикора на антигеликобактерную терапию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Тез. доклада на Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе. Москва, 2006 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5 (прил.). — С. 16.
2. Аруин Л.И. Гастрит, дуоденит и язвенная болезнь // Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии: Сб. статей под ред. А.С. Логинова, Л.И. Аруина, А.А. Ильченко. — М., 1993. — С. 71–75.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.

4. Докшина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопр. мед. хим. — 1976. — Т. 22. — С. 503–507.
5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2003. — Т. 4. — 1046 с.
6. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2001. — 458 с.
7. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Изд. дом «Медпрактика-М», 2003. — 412 с.
8. Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. Таурин в лечении сахарного диабета // Клин. фармакол. тер. — 1997. — № 6. — С. 3–6.
9. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. — 2006. — № 5. — С. 3–10.
10. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 38–47.
11. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Моисеев В.С. и др. Внутренние болезни: Учебник в 2 т. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2004. — Т. 2. — 648 с.
12. Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 20–24.
13. Чазов Е.И., Мальчикова Л.С., Лунина Н.В. и др. Влияние таурина на электрическую активность сердца // Кардиология. — 1974. — № 76. — С. 18–26.
14. El-Zimaity H.M., Graham D.Y., Genta R.M. et al. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 930–935.
15. Hoshi T., Sasano H., Kato K. et al. Cell damage and proliferation before and after *H. pylori* eradication in non-atrophic gastritis // Hum. Pathol. — 1999. — Vol. 30, N 12. — P. 1412–1417.
16. Jones N.L. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H. pylori* infection // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151. — P. 1695–1703.
17. Jorge O., Cuello Carridin F.D., Jorge A. *Helicobacter pylori* infection affects the expression of PCNA, p53, c-erbB-2 and Bcl-2 in the human gastric mucosa // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2003. — Vol. 95, N 2. — P. 89–104.
18. Moss S.F., Calam J., Agarwal B. et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* // Gut. — 1996. — Vol. 38. — P. 498–501.
19. Wu C., Miyagawa C., Kennedy D. et al. Involvement of polyamines in protection of taurine against the cytotoxicity of hydrazine or carbon tetrachloride in isolated rat hepatocytes // Chem. Biol. Interact. — 1997. — Vol. 103. — P. 213–224.