

УДК: 616.33-002.2-085.33]-076.5

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА МЕТАПЛАЗИИ ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ



Ахмедов Амед Суюнович¹, Орипов Фирдавс Суратович¹, Деев Роман Вадимович², Слепов Юрий Константинович²

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;
2 - Северо-Западный государственный медицинский университет, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

АТРОФИК ГАСТРИТДА МЕТАПЛАЗИЯ ЖАРАЁНИНИ БОШҚАРИШДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ РОЛИ

Ахмедов Амед Суюнович¹, Орипов Фирдавс Суратович¹, Деев Роман Вадимович², Слепов Юрий Константинович²

1 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;
2 - Шимоли-Ғарбий давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси, Санкт-Петербург ш.

THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE REGULATION OF THE PROCESS OF METAPLASIA IN ATROPHIC GASTRITIS

Akhmedov Amed Suyunovich¹, Oripov Firdavs Suratovich¹, Deev Roman Vadimovich², Slepov Yuriy Konstantinovich²

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;
2 - North-Western State Medical University, Russian Federation, St. Petersburg

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ушбу мақолада ошқозонда топилган SPEM (антиспазмодик полипептид-экспрессив метаплазия; MUC6+, TTF2+; псевдопилорик) ва ичак метаплазияси (MUC2+, TTF3+) турларининг атрофия ва метаплазия жараёнлари баҳоланади. *Helicobacter pylori* нинг роли, ошқозон шиллиқ қавати эпителийсининг метаплазиясига ёрдам берувчи патогенлиги таҳлил қилинди. Шунингдек, экзоген омилнинг вирулентлиги ва охири хостнинг ирсий мойиллигининг комбинацияси сурункали яллиғланишининг янада оғир кечишига ва шунга мос равишда тўқималарнинг тезроқ хавфли ўсишига олиб келиши тахмин қилинган. Макрофаглар томонидан M2 фенотипини ўзлаштиришни рағбатлантирадиган IL-13 ва IL-33 нинг аҳамияти кўрсатилди ва ошқозон ва IL-1 генотиплари малигнизацияси ривожланиш хавфи ўртасида боғлиқлик ўрнатилди. Молекуляр механизмнинг замонавий концепцияларига ва бу жараённинг иммун назоратига алоҳида эътибор берилди.

Калит сўзлар: метаплазия, атрофия, гастрит, эпителий, иммунитет.

Abstract. This article evaluates the processes of atrophy and metaplasia of the types: SPEM (antispasmodic polypeptide-expressing metaplasia; MUC6+, TTF2+; pseudopyloric) and intestinal metaplasia (MUC2+, TTF3+) found in the stomach. The role of *Helicobacter pylori*, its pathogenicity contributing to metaplasia of the epithelium of the gastric mucosa has been analyzed. It has also been estimated that the combination of the virulence of the exogenous factor and the genetic susceptibility of the final host leads to a more severe course of chronic inflammation and, accordingly, to a more rapid malignancy of the tissue. The value of IL-13 and IL-33, stimulating the acquisition of the M2 phenotype by macrophages, was shown, and the association of the risk of gastric malignancy with interleukin-1 genotypes was also established. Special attention is paid to modern concepts of the molecular mechanism and immune control of this process.

Key words: metaplasia, atrophy, gastritis, epithelium, immunity.

Введение. Один из наиболее тревожных типов хронического гастрита является атрофический гастрит, при котором происходит утрата же-

лудочных желез с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием, вследствие чего истончается слизистая оболочка желудка

и уменьшается выработка соляной кислоты, что приводит к нарушению переваривания пищи [1]. На начальных этапах данного заболевания происходит повреждение фундального отдела желудка, после нарушается продукция соляной кислоты и пепсиногена, а соответственно и фермента пепсина, обеспечивающее желудочное переваривание [2]. Возникновение и прогрессирующее развитие атрофического гастрита вызвано экзогенными и эндогенными факторами [3]. Экзогенные факторы - это наличие *Helicobacter pylori*, а также радиационное облучение. Что касается эндогенных факторов, то это нарушение метаболизма, различные эндокринные дисфункции. Как было сказано ранее значимым фактором развития считаются инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунный гастрит, непосредственно связанный с выработкой антител к собственным париетальным клеткам [4]. У людей с данной патологией *H. Pylori* обнаруживают у 75 %.

Если атрофический гастрит протекает бессимптомно, чаще всего данную патологию обнаруживают только после проведения гистологического исследования [5].

Все известно, что озлакоствление желудка не развивается на фоне неизменённой слизистой желудка - ему предшествуют изменения, называемые предраковыми, к которым и относится атрофический гастрит. Длительное течение этой болезни способствует появлению клеток, характерных для тонкого кишечника, вместо желудочных, а избыточное разрастание клеток слизистой провоцирует развитие опухоли.

До конца остается не ясной и роль иммунной системы, как одного из основных звеньев поддержания постоянства организма, в регуляции реактивных изменений, происходящих в тканях слизистой оболочки желудка.

Цель работы. Целью данной работы явилось изучение роли иммунной системы в регуляции процесса метаплазии при атрофическом гастрите.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении клиники им. Петра Великого Северо-Западного Государственного Медицинского Университета были взяты биоптаты слизистой оболочки антрального отдела и тела, а так же кровь у 12 больных, из них 8 с хроническим атрофическим гастритом инфицированных *H.pylori* и контрольная группа состоящих из 4 практически здоровых людей сопоставимых по возрасту и полу с группой сравнения и с основной группой. Первичная диагностика включала в себя определение антител к *H.pylori* при помощи набора Вектор Бест D-2154(Россия). Измерение проводилось на иммуноферментном анализаторе Huma Reader HS (Германия). Вторичная диагностика включала

в себя эндоскопическое исследование пищевода, желудка при помощи видеоэндоскопического аппарата Mindray, модель ES-1354 (Китай). Было визуально изучено морфофункциональные изменения слизистой оболочки таких как воспаление, атрофия, эрозия. В соответствии с задачами исследования всем больным проводили гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка. Биоптаты были зафиксированы в формалине (10% нейтральный), по общепринятой методике после спиртовой фиксации заливали в парафин. При помощи гистологических микроскопов Nikon ECLIPSE E-200 при 400 - кратном увеличении в гистологических срезах определяли степень обсеменения *H.pylori*, инфильтрации полиморфно ядерными лейкоцитами, а также наличие атрофии и кишечной метаплазии.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с атрофическим гастритом при обследовании сыворотки крови при помощи наборов ИФА была увеличена концентрация IL-13 и IL-33, приводящая к приобретению макрофагами фенотипа M2. При гистологическом исследовании биоптатов, были обнаружены изменения поверхностного однослойного столбчатого эпителия и продукция слизи бокаловидными клетками, (Рис.1 и 2), при определении типа и стадии кишечной метаплазии согласно системе OLGA, было обнаружена умеренная и не полная метаплазия (Рис.3 и 4).

Иммунная система играет существенную роль в регуляции процесса метаплазии при атрофическом гастрите. Метаплазия представляет собой приспособительную реакцию эпителиальных клеток желудка на хроническое воспаление и повреждение слизистой оболочки. Атрофический гастрит характеризуется уменьшением числа и функциональной активности париетальных клеток, что приводит к снижению выработки соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла. Иммунная система в данном контексте влияет на процесс метаплазии через активацию различных иммунных клеток и высвобождение медиаторов воспаления. Хронический воспалительный ответ привлекает внимание различных цитокинов, воспалительных молекул и факторов роста, которые могут оказывать воздействие на эпителиальные клетки желудка, способствуя их трансформации и дифференциации.

Иммунные клетки, такие как лимфоциты и макрофаги, активируются в ответ на присутствие инфекции или других вредных агентов в слизистой оболочке желудка. Эти клетки, в свою очередь, выделяют цитокины и факторы роста, которые влияют на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, способствуя развитию метаплазии.

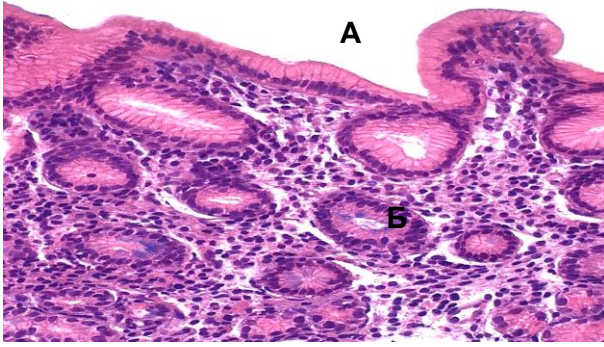


Рис. 1. Фрагмент слизистой оболочки тела желудка, участок эпителия с неполной кишечной метаплазией: А – поверхностный однослойный столбчатый эпителий; Б – продукция слизи бокаловидными клетками. Окраска: гематоксилин и эозин, докраска альциановым синим. Ув. $\times 200$



Рис. 2. Фрагмент слизистой оболочки тела желудка, участок эпителия с неполной кишечной метаплазией: А – поверхностный однослойный столбчатый эпителий; Б – продукция слизи бокаловидными клетками. Окраска: гематоксилин и эозин, докраска альциановым синим. Ув. $\times 400$

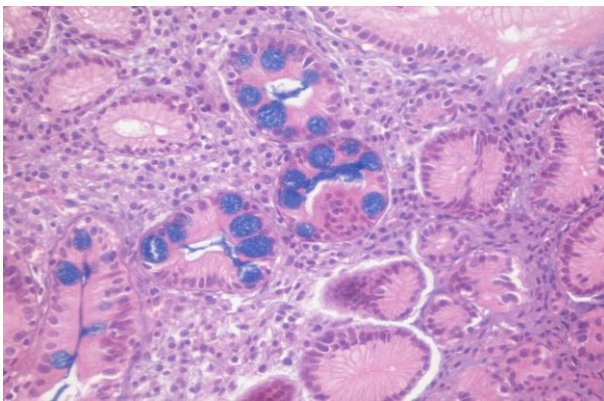


Рис. 3. Фрагмент слизистой оболочки антрума желудка, участок эпителия с неполной кишечной метаплазией: Окраска: гематоксилин и эозин, докраска альциановым синим. Ув. $\times 400$

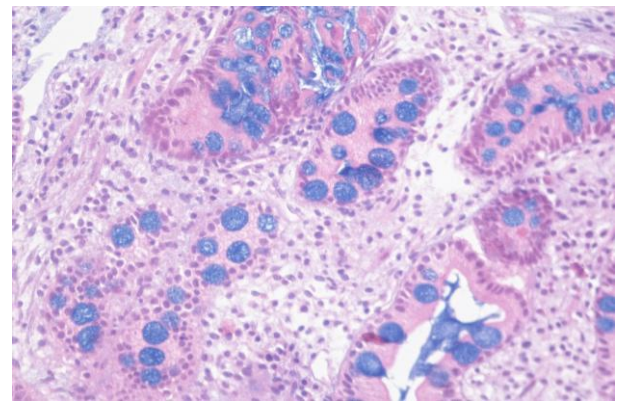


Рис. 4. Фрагмент слизистой оболочки тела желудка, участок эпителия с неполной кишечной метаплазией: Окраска: гематоксилин и эозин, докраска альциановым синим. Ув. $\times 400$

Таким образом, иммунная система играет ключевую роль в регуляции процесса метаплазии при атрофическом гастрите через активацию различных иммунных клеток и медиаторов воспаления. Понимание механизмов, участвующих в этом процессе, может способствовать разработке новых подходов к лечению и предотвращению прогрессирования атрофического гастрита и связанных с ним осложнений. Понимание молекулярных механизмов, связанных с взаимодействием между иммунной системой и эпителием желудка, имеет большое значение для разработки новых подходов к лечению и профилактике атрофического гастрита и связанных с ним осложнений, включая рак желудка.

Дополнительные исследования в области иммунологии, гастроэнтерологии и молекулярной биологии могут помочь выявить новые терапевтические мишени для предотвращения метаплазии и возможно предотвращения развития рака желудка у пациентов с атрофическим гастритом.

Кроме того, раннее выявление и лечение атрофического гастрита могут быть важными шагами в предотвращении развития серьезных осложнений и улучшении прогноза заболевания.

Заключение. Метаплазия на сегодняшний день, как приспособляющийся процесс, привлекает огромное количество исследователей поскольку причиной этому является его озлокачествление и потенциальная обратимость. Поэтому взгляды исследователей больше всего обращены к молекулярному уровню изучения в отличие от тканевого [2,6]. Но все внутриклеточные процессы являются результатом не только реализации генетической программы. Сложные межклеточные взаимодействия оказывают прямое (межклеточные контакты) и опосредованное (через цитокины и факторы роста) действия, регулирующие функцию и потенции клеток, что обуславливает необходимость оценки этой фундаментальной проблемы с позиции эпигенетических механизмов развития.

Литература:

1. Деев Р.В., Индейкин Ф.А. Метаплазия: динамика взглядов // Гены и клетки. - 2021. - Vol. 16. - № 4. - P. 29–41.
2. Gutierrez-Gonzalez L., Graham T.A., Rodriguez-Justo M. et al. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach // Gastroenterology. - 2011. - Vol. 140. - № 4. - P. 1251–1260.
3. Деев Р.В., Анисимова С.А. Реактивность клеток и тканей: учебное пособие. - СПб.: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. - СПб., 2020.
4. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Патологическая анатомия: учебник. В 2 т. - М.: Медицина, 2005.
4. Goldenring J.R., Mills J.C. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond // Gastroenterology. - 2022. - Vol. 162. - № 2. - P. 415–430.
6. Virchow R. Ueber Metaplasie - Vortrag, gehalten auf dem internationalen medicinischen Congress in Kopenhagen. Arch. für Pathol // Anat. und Physiol. und für Klin. Med. - 1884. - Vol. 97. - № 3. - P. 410–30
7. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Захарченко М.М. Helicobacter pylori в составе целостной симбионтной эндозкоcosистемы человека: проблемы и решения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. -№1. - С.31.
8. Лосик Е.А., Серова А.Г., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Серологические маркеры атрофии у пациентов с аутоиммунным гастритом. // Российский журнал Гастроэнтерологии,

Гепатологии, Колопроктологии.– Приложение №46 – Материалы XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2015. - Т.25. - № 5. – С. 25

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА МЕТАПЛАЗИИ ПРИ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Ахмедов А.С., Орипов Ф.С., Деев Р.В., Слепов Ю.К.

Резюме. В данной статье оценены процессы атрофии и метаплазии типов: SPEM (спазмолитический полипептид-экспрессирующая метаплазия; MUC6+, TTF2+; псевдопилорическая) и кишечной метаплазии (MUC2+, TTF3+), обнаруженных в желудке. Проанализирована роль Helicobacter pylori, ее патогенность, способствующая метаплазии эпителия слизистой оболочки желудка. Также оценено, что сочетание вирулентности экзогенного фактора и генетической восприимчивости окончательного хозяина приводит к более тяжелому течению хронического воспаления и соответственно к более быстрому озлакоцествлению ткани. Показано значение IL-13 и IL-33, стимулирующих приобретение макрофагами фенотипа M2, а также установлена связь риска развития озлакоцествления желудка с генотипами интерлейкина-1. О современных представлениях молекулярного механизма и иммунном контроле этого процесса уделено отдельное внимание.

Ключевые слова: метаплазия, атрофия, гастрит, эпителий, иммунитет.