

Структурно-функциональные основы ремоделирования слизистой оболочки желудка при хроническом *helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей

Е. Л. Казачков, А. А. Казимилова

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

Structure functional basis of remodeling of gastric mucous tunic on *helicobacter pylori* — associated gastritis at children

E. L. Kazachkov, A. A. Kazimirova

Резюме

Цель работы — оценить характер взаимодействий между желатиназами, тканевым ингибитором металлопротеиназ-1 и ростовыми факторами в ремоделировании слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-ассоциированном хроническом гастрите (ХГ) у детей.

Изучены гастробиопаты 35 детей (25 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 7 до 15 лет: 24 пациента с *H.pylori*-ассоциированным ХГ (1-я группа) и 11 больных с функциональной диспепсией (ФД) (2-я группа). Использовались гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические и статистические методы исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении экспрессии рецепторов трансформирующего фактора роста- β и повышении уровня экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста, желатиназ и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 при *H.pylori*-ассоциированном ХГ у детей, что свидетельствует о формировании при этом заболевании дисбаланса между факторами роста, эндопротеазами и их ингибиторами. Обоснована необходимость проведения эрадикации инфекта в наиболее ранние сроки от начала болезни, намечены подходы к таргетному медикаментозному воздействию на некоторые патогенетические звенья болезни.

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы, факторы роста, хронический гастрит.

Summary

The purpose of the work is to estimate interaction between gelatinases, tissular inhibitor of metalloproteinase-1 and growth factor in remodeling of gastric mucous tunic on *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-associated chronic gastritis (CG) at children.

There were examined gastric biopsy materials from 35 children (25 boys and 10 girls) at the age from 7 to 15: 24 patients with *H.pylori*-associated CG (the 1st group) and 11 patients with functional dyspepsia (FD) (the 2nd group). There were used histologic, histochemical, immunohistochemical, morphometric, bacteriologic and statistic methods.

The results indicate reduction of production of the transforming growth factor- β receptors and elevation of production of the epidermal growth factor receptors, gelatinases and tissular inhibitor of matrix metalloproteinase-1 on *H.pylori*-associated CG at children, that shows the formation of misbalance among growth factors, endoproteases and their inhibitors on this disease. There was proved the necessity of ablation of the contagium at the earliest period of the disease beginning, and marked the ways for the target medical influence on some pathogenic points of the disease.

Key words: matrix metalloproteinases, growth factors, chronic gastritis.

Введение

В основе патогенеза хронического гастрита (ХГ) лежат воспалительные и дисрегенераторные процессы в слизистой оболочке желудка (СОЖ), которые зачастую начинают формироваться еще в детском возрасте при инфицировании *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [1]. Изменение тканевого гомеостаза при повреждении СОЖ может быть обусловлено нарушением синтеза и активации как матричных металлопротеиназ

(MMPs) [2], так и факторов роста, которые находятся во взаимозависимых отношениях [3].

Каждый член семейства MMPs (цинкзависимые внеклеточные эндопептидазы) обладает специфичностью к субнабору молекул внеклеточного матрикса. Группа желатиназ состоит из MMP-2 (желатиназа А) и MMP-9 (желатиназа В), деградирующих коллагены IV, V, VII, X, XI и XIV типов, желатин, эластин, белковое ядро протеогликанов, основной белок миелина, фибронектин, фибриллин-1, предшественники фактора некроза опухолей α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и денатури-

Е. Л. Казачков — зав. кафедрой патологической анатомии с секционным курсом Чел. государственной медицинской академии, д. м. н., профессор;
А. А. Казимилова — кандидат медицинских наук

рованные коллагены [4]. Контроль активности MMPs обеспечивается тканевыми ингибиторами MMPs (TIMPs) ткане- и субстрат-специфическим образом [5].

Регуляция синтеза MMPs и TIMPs осуществляется с участием некоторых факторов роста. Так, трансформирующий фактор роста β (TGF- β) блокирует продукцию MMPs, которая, как известно, индуцируется IL-1 β , TNF- α и эпидермальным фактором роста (EGF) [2]. Кроме того, факторы роста являются проводниками действия биологически активных веществ и воспроизводят многие их эффекты на ткани органов-мишеней [6]. Установлено [7, 8], что активация апоптоза при ХГ может быть опосредована действием EGF, который индуцирует образование проапоптотических цитокинов, в частности, γ -интерферона, связываясь с соответствующими рецепторами (EGFR).

Однако вопрос о значении EGF и TGF- β в генезе ХГ и их взаимодействии с MMPs остается далеким от разрешения. Литературные данные весьма противоречивы и касаются, главным образом, общих свойств этих цитокинов и эндонуклеаз. Некоторые исследователи [9] считают, что EGF стимулирует процессы пролиферации желудочных эпителиоцитов и является антагонистом апоптоза. По материалам W.J. Coyle et al. [10], уровень EGFR при *H. pylori*-ассоциированном ХГ повышен в 2 раза, по другим данным [11] — снижен.

Установлено, что TGF- β через соответствующие рецепторы (TGFR- β) оказывает многообразные, часто противоположные эффекты в зависимости от ткани и типа повреждений [12].

TGF- β ингибирует клеточную пролиферацию, способствует дифференцировке клеток, стимулирует пролиферацию эндотелия *in vivo*, является хемоаттрактантом для моноцитов и макрофагов [13]. Этот фактор синтезируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками. TGF- β оказывает на иммунную систему ингибирующее действие, способствует заживлению ран, стимулирует ангиогенез, а в отношении полиморфноядерных лейкоцитов выступает как антагонист воспалительных цитокинов, усиливает синтез белков межклеточного матрикса [14].

Предшествующие исследования [15, 16, 17] подтверждают патогенетическое значение MMPs в формировании воспалительного ответа, индуцированного *H. pylori*-инфекцией. С учетом изложенного, можно предположить влияние EGF и TGF- β на уровень синтеза и активности желатиназ в пато- и морфогенезе *H. pylori*-ассоциированного ХГ. Вероятно, нарушение профиля факторов роста имеет значение в поддержании дисбаланса этих фермен-

тов и их ингибиторов, а, следовательно, и в прогрессировании ХГ. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение особенностей взаимодействия MMPs, TIMPs и факторов роста для определения их места в процессе ремоделирования СОЖ при этом заболевании и поиска путей прицельной терапии на ранних этапах его развития.

Цель исследования — оценить характер взаимодействий между желатиназами, тканевым ингибитором металлопротеиназ-1 и ростовыми факторами в ремоделировании слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите у детей.

Материалы и методы

Изучены гастробиоптаты 35 детей (25 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 7 до 15 лет: 24 пациента с *H. pylori*-ассоциированным ХГ (1-я группа) и 11 больных с ФД (2-я группа). В ходе эзофагогастроудоденофиброскопии получали по 2 гастробиоптата из антрального отдела и из тела желудка (по малой и большой кривизне). Приготовленные по стандартной методике микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, проводили ШИК-реакцию и реакцию с альциановым синим. Для верификации *H. pylori*-инфекции использовали быстрый уреазный тест, полимеразную цепную реакцию кала («ДНК-технология», Россия), а также гистобактериологический метод (окраска по Гимзе). Гистологическое заключение оформляли с учетом Хьюстонской модификации Сиднейской системы [18, 19].

Для оценки интенсивности и направленности процессов ремоделирования СОЖ проведено иммуногистохимическое исследование материала с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи по общепринятой методике с помощью моноклональных антител («Novocastra», UK) к MMP-2 (1:60), MMP-9 (1:30) и TIMP-1 (1:150), EGFR (ready to use) и TGFR- β (1:100). Для визуализации антигенреактивных клеток пользовались тест-системой *Novostain Universal Detection Kit* («Novocastra», UK) с постановкой контрольных реакций на тех же самых срезах. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля. В случае отсутствия окрашивания приступали к анализу исследуемого материала. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах (полуколичественный метод с учетом процента окрашенных клеток). Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерной системы анализа цветового изображения «ДИАМОРФ-цито» (Россия).

Статистический анализ начинали с оценки нормальности распределения. Поскольку распределение не отличалось от нормального, вычис-

ляли среднее значение, а сравнение качественных параметров в исследовательских группах проводили с помощью точного критерия Фишера (односторонний вариант) и линейного коэффициента корреляции (r) («Statistica 6.0»).

Результаты

При изучении микропрепаратов у пациентов 1-й группы зарегистрирован ХГ. У детей 2-й группы при светооптическом исследовании отсутствовали морфологические изменения СОЖ, и диагноз ФД был верифицирован согласно Римским критериям-III [20].

При гистологическом исследовании гастробиоптатов у больных 1-й группы диагностирован *H. pylori*-ассоциированный ХГ высокой и умеренной степени активности. В тканевых срезах, окрашенных метиленовым синим по Гимзе, в слизи, покрывающей эпителий валиков, в антральном и фундальном отделах желудка выявлялись палочковидные и спиралевидные формы *H. pylori*. При этом отмечались вакуольная дистрофия и уплощение покровно-ямочного эпителия, в собственной пластинке СОЖ отмечалась диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных гранулоцитов. В некоторых случаях (16 наблюдений) в антральном отделе желудка лимфоидные элементы формировали фолликулярные структуры. У 2 пациентов отмечена полная кишечная метаплазия glanduloцитов желез с накоплением в цитоплазме клеток ШИК-позитивного материала, у 2 больных — острые эрозии в фундальном и антральном отделах желудка.

EGFR обнаруживали в мембранах и цитоплазме поверхностного эпителия, glanduloцитов СОЖ, перипитах и эндотелиоцитах (рис. 1, а, см. цв. вкладку). Следует отметить, что EGFR-метки наиболее часто регистрировались в районах наибольшей пролиферативной активности эпителия: в покровно-ямочной и генеративной зонах. Их обнаруживали также в мембранах и цитоплазме поверхностного эпителия, glanduloцитов СОЖ, перипитах и эндотелиоцитах, причем в 1,3 раза чаще, чем при ФД. Выявлена сильная положительная корреляционная связь анализируемого показателя со степенью активности воспаления в СОЖ ($r=0,8$). Уровень экспрессии EGFR был довольно высок: в антральном отделе — в среднем 2,7 балла (2,5–3,0), в фундальном — 2,1 балла (1,6–2,6).

Распределение TGFR- β в цитоплазме и ядрах эпителиоцитов желудочных ямок и желез было неравномерным (рис. 1, б, см. цв. вкладку), но, как правило, не достигало уровня экспрессии EGFR. При этом представительство TGFR- β -позитивных клеточных элементов варьировало в пределах 1,3–3,0 балла (в среднем 2,4) в антральном отделе и 0,7–2,6 бал-

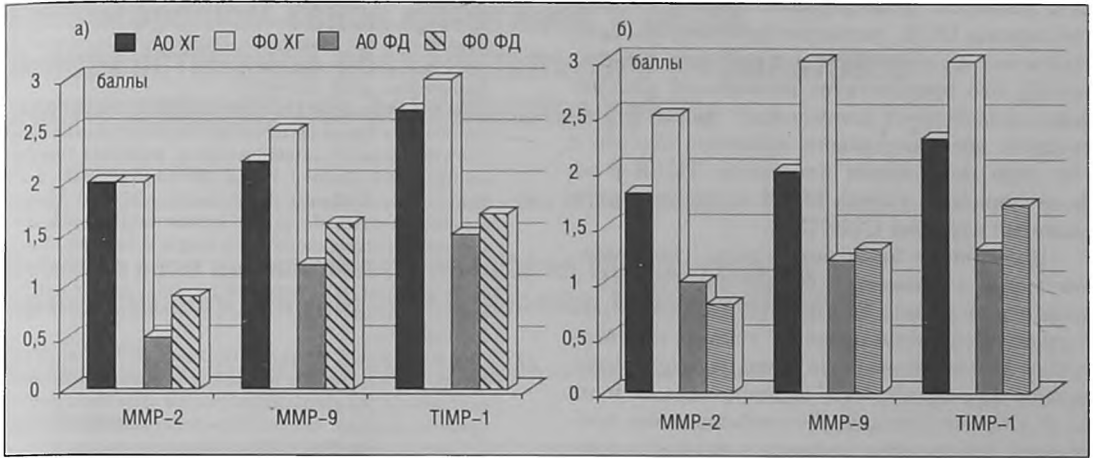
ла (в среднем 1,9) — в фундальном отделе желудка. Кроме того, экспрессия TGFR- β отмечена и в некоторых клетках воспалительного инфильтрата (макрофаги, фибробласты). Распределение TGFR- β в цитоплазме и ядрах эпителиоцитов желудочных ямок и желез было неравномерным, однако достоверно не достигало уровня этого параметра в биоптатах лиц группы сравнения.

У пациентов 1-й группы уровень экспонирования MMP-9 эпителиоцитами желез и клетками стромы примерно в 1,5 — 2 раза превышал данный параметр при ФД (рис. 1, г, см. цв. вкладку): в антральном отделе — в эпителиоцитах и glanduloцитах в среднем 2 балла (1,0–3,0), в базальной мембране и клетках воспалительного инфильтрата — 2,2 балла (1,0–2,5); в фундальном — 3 балла и 2,5 балла соответственно (рис. 2). При ФД экспрессия MMP-9 в антральном отделе была: в строме — 1,2 балла (0–1,6), в эпителиоцитах — 1,3 балла (0–1,8), в фундальном отделе: в строме — 1,6 балла (0–2), в эпителиоцитах — 1,3 балла (0–1,5). Следует отметить усиление концентрации метки MMP-9 в поверхностных эпителиоцитах по апикальному краю мембраны, базальной мембране валиков и ямок. В глубоких отделах желез накопление этого маркера происходило преимущественно в базальных отделах glanduloцитов и базальной мембране.

Уровень экспрессии MMP-2 при *H. pylori*-ассоциированном ХГ был в 2–4 раза выше и в антральном, и в фундальном отделах желудка в сравнении с параметрами 2-й группы (рис. 1, в, см. цв. вкладку): в антральном отделе — в эпителиоцитах и glanduloцитах в среднем 1,8 балла (1,0–3,0), в базальной мембране и клетках воспалительного инфильтрата — 2 балла (1,0–2,0); в фундальном — 2,5 балла и 2 балла соответственно, что было значительно выше, чем в образцах СОЖ 2-й группы детей (рис. 2). Здесь экспрессия MMP-2 в антральном отделе составила: в строме — 0,5 балла (0–1), в эпителиоцитах — 1 балл (0–2,0); в фундальном отделе: в строме — 0,9 балла (0–1,4), в эпителиоцитах — 0,8 балла (0–1,6). При сравнении экспонирования MMP-2 и MMP-9 в СОЖ в обеих группах отмечены более высокие значения исследуемых маркеров в фундальном отделе желудка, чем в антральном. При этом выявлена прямая сильная корреляционная связь анализируемых параметров со степенью активности воспаления в СОЖ (r — от 0,64 до 0,78).

Распределение TIMP-1 в цитоплазме поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез было неравномерным и значительно превышало уровни MMP-9 и MMP-2 (рис. 1, д, е, см. цв. вкладку). Вместе с тем, экспрессия метки TIMP-1 отмечена и в клетках воспа-

Рисунок 2. Экспонирование меток MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 в строме (а) и эпителиоцитах (б) слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите и функциональной диспепсии АО — антральный отдел желудка; ФО — фундальный отдел желудка



лительного инфильтрата (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты).

При *H. pylori*-ассоциированном ХГ экспрессия TIMP-1-позитивных клеточных элементов варьировало в пределах 1,5-3,0 балла (в среднем 2,7 балла в строме и 2,3 балла в эпителиоцитах) в антральном отделе и 2,5-3,0 балла (в среднем 3) — в фундальном отделе желудка (рис. 2). Во 2-й группе средний уровень экспрессии TIMP-1 клетками антрального и фундального отдела желудка составил 1,7 балла (от 1 до 1,9).

Обсуждение

Как было показано ранее [21, 22], факторы роста, MMPs и TIMPs активно участвуют в воспалительных, репаративных процессах и ремоделировании тканей путем осуществления межклеточных взаимодействий. Нам удалось проследить прямую корреляционную связь между активностью воспаления и повышением продукции MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, что свидетельствует об активном участии группы желатиназ и их ингибитора в прогрессировании воспалительного процесса и, вероятно, в дальнейшем ремоделировании СОЖ при *H. pylori*-ассоциированном ХГ. Повышение интенсивности продукции MMP-2 и MMP-9 при *H. pylori*-ассоциированном ХГ вызывает падение уровня IV, V, VII, X типов коллагена, эластина в базальной мембране, что может способствовать внедрению *H. pylori* в собственную пластинку [23] и распространению воспаления вглубь СОЖ [24]. Другие авторы [25] рассматривают повышение уровня MMP-9 как защитную реакцию, направленную на привлечение клеток воспалительного инфильтрата и облегчение эради-

кации инфекта. Так как бактерия не элиминируется, распространение воспалительной инфильтрации способствует еще большей продукции и активации MMP-9, что может стимулировать реализацию ulcerогенных свойств этой желатиназы [26].

Таким образом, наши материалы демонстрируют значение гиперпродукции и активации MMP-9 и MMP-2 в распространении воспалительной инфильтрации СОЖ, а также вероятность ulcerогенных повреждений при *H. pylori*-ассоциированном ХГ у детей. При этом установлено значительное повышение уровня синтеза TIMP-1 как своеобразного «противовеса» системе желатиназ. В то же время, повышение значения TIMP-1 может служить причиной ремоделирования СОЖ с возрастанием интенсивности синтеза волокнистых структур, атрофией железистого аппарата желудка на фоне персистенции возбудителя, что указывает на напряжение компенсаторных реакций в ответ на повреждение и их возможное извращение.

Существующую разноречивость литературных сведений о диапазоне уровней MMP-2, MMP-9 и TIMPs в СОЖ, на наш взгляд, можно объяснить разнородностью возрастного состава волонтеров, большинство из которых страдали *H. pylori*-ассоциированным ХГ в течение десятилетий, широким использованием экспериментальных моделей и опытов *in vivo* [21, 27]. В этой связи настоящее исследование демонстрирует изменения тканевого гомеостаза в условиях гораздо меньшей продолжительности заболевания (не более 10 лет).

Полагаем, что усиление пролиферации элементов СОЖ связано с высокой плотностью EGFR, что, в частности, наблюдается при пер-

систенции *H. pylori* и недостаточном уровне TGFR- β [12, 28, 29]. С другой стороны, вне эрадикации *H. pylori* тенденция к снижению представительства TGFR- β может обуславливать усиление пролиферации эпителия и клеточной стромы СОЖ, развитие аутоиммунизации, угнетение функции мононуклеарных фагоцитов [7], что препятствует нормальной репарации и способствует длительному хроническому течению воспалительного процесса. Вместе с тем, при повышении плотности TGFR- β на фоне снижения уровня EGFR возрастает риск развития атрофии СОЖ [30].

Полученные нами результаты, свидетельствующие о снижении экспрессии TGFR- β и повышении уровня EGFR, MMPs и TIMPs при *H. pylori*-ассоциированном ХГ у детей, подтверждают патогенетическую связь между дисбалансом факторов роста, эндопротеазами и их ингибиторами. Это диктует необходимость проведения эрадикации инфекта в наиболее ранние сроки от начала заболевания и позволяет наметить подходы к таргетному медикаментозному воздействию на некоторые патогенетические звенья болезни, а именно, ингибирование синтеза и активации MMPs с помощью препаратов, способствующих накоплению TGF- β в слизистой оболочке желудка.

Литература

1. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам; 1993.
2. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. 2-е изд. М: Медицина; 2003.
3. Wee Yong V. Metalloproteinases: mediators of Pathology and Regeneration in the CNS. *Nature Rev. Neurosci.* 2005; 6(12):931-44.
4. Koyama S. Significance of cell-surface expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors on gastric epithelium and infiltrating mucosal lymphocytes in progression of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39(11):1046-53.
5. Brinkerhoff C. E., Matrisian L. M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nature Rev. Molec. Cell Biol.* 2002; 3:207-14.
6. Луценко С. В., Фельдман Н. Б., Северин С. Е. Молекулярные механизмы межклеточных коммуникаций. В: Пальцев М. А. (ред.) Введение в молекулярную медицину. М: Медицина; 2004.
7. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Elsevier Saunders; 2005.
8. de Freitas D., Urbano M., Goulao M.H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on apoptosis and cell proliferation in gastric epithelium. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51(57):876-82.
9. Maehiro K., Watanabe S., Hirose M., Iwazaki R., Miwa H., Sato N. Effects of epidermal growth factor and insulin on migration and proliferation of primary cultured rabbit gastric epithelial cells. *J. Gastroenterol.* 1997; 32(5):573-8.
10. Coyle W. J., Sedlack R. E., Nemes R. et al. *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94(10):2885-9.
11. Schiemann U., Konturek J. W., Osterhoff M. et al. Decreased expression of epidermal growth factor receptor and mRNA of its ligands in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36(1):23-31.
12. Liu Z. X., Chen B. W., Yang G. B. et al. Proliferative changes of human gastric mucosa cells in different pathological lesions and their clinical significance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004; 43(8):580-3.
13. Tsutsumi S., Tomisato W., Hoshino T., Tsuchiya T., Mizushima T. Transforming Growth Factor- β 1 Is Responsible for Maturation-Dependent Spontaneous Apoptosis of Cultured Gastric Pit Cells. *Soc. Experim. Biology Med.* 2002; 227:402-11.
14. Zhang M., Fraser D., Phillips A. ERK, p38, and Smad Signaling Pathways Differentiially Regulate Transforming Growth Factor- β autoinduction in proximal tubular epithelial cells. *Amer. J. Pathol.* 2007; 170:1219-28.
15. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor metalloproteinase-1 on the sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.* 2002; 20:1220-7.
16. Kubben F. J., Sier C. F., Schram M. T. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection favorably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. *Helicobacter.* 2007; 12(5):498-504.
17. Ahn H. S., Kim I. H., Lee S. O., Kang M. J., Kim D. G., Lee S. T. The changes of matrix metalloproteinase-9 expression in the gastric antral mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: immunohistochemical study. *Korean J. Gastroenterol.* 2004; 43(2):90-5.
18. Dixon M. F., Genta R. M., Yardley J. H., Correa P. The International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20:1161-81.
19. Stolte M., Meining A. The update Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2001; 15(9):591-8.
20. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology.* 2006; 130(5):1377-90.
21. Bodger K., Ahmed S., Pazmany L. et al. Altered gastric corpus expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in human and murine *Helicobacter* infection. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(1):72-8.
22. Fowkes J. L., Winkler M.K. Exploring the interface between metallo-proteinase activity and growth factor and cytokine bioavailability. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13:277-87.
23. Figueiredo C., Machado J. C., Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2005; 10(Suppl.1):14-20.
24. Bergin P. J., Edebo A., Wen S. et al. Increased production of matrix metalloproteinases in *Helicobacter pylori*-associated human gastritis. *Helicobacter.* 2004; 9:201-10.
25. Bergin P. J., Raghavan S., Svensson H. et al. Gastric gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 is rapidly increased in *Helicobacter felis*-induced gastritis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008; 52(1):88-98.
26. Hellmig S., Ott S., Rosenstiel P., Folsch R. U., Hampe J., Schreiber S. Genetic variants in matrix metalloproteinase genes are associated with development of gastric ulcer in *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101:29-35.
27. Bebb J. R., Letley D. P., Thomas R. J. et al. *Helicobacter pylori* upregulates matrilysin (MMP-7) in epithelial cells in vivo and in vitro in a Cag dependent manner. *Gut.* 2003; 52:1408-13.
28. Li Z., Li J. Local expressions of TGF- β 1, TGF- β 1RI, CTGF, and Smad-7 in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41(9):1007-12.
29. Ozawa K., Kato S., Sekine H. et al. Gastric epithelial cell turnover and mucosal protection in Japanese children with *Helicob. pylori* infection. *J. Gastroent.* 2005; 40(3):236-46.
30. Warner B. W., Erwin C. R. Critical roles for EGF receptor signaling during resection-induced intestinal adaptation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 43(Suppl. 1):68-73.

Рисунок 1. Экспонирование меток рецепторов факторов роста, матричных металлопротеиназ, их тканевого ингибитора эпителиоцитами и компонентами стромы слизистой оболочки желудка при *H.pylori*-ассоциированном хроническом гастрите:

- а) Интенсивное диффузное распределение EGFR в мембранах и цитоплазме glandулоцитов желудочных желез;
 б) Неравномерное распределение TGFR- \square в цитоплазме и ядрах эпителия желез;
 в) умеренное диффузное экспонирование метки MMP-2 glandулоцитами, клетками воспалительного инфильтрата и внеклеточным матриксом (антральный отдел);
 г) интенсивное экспонирование метки MMP-9 базальной мембраной, glandулоцитами, клетками воспалительного инфильтрата и внеклеточным матриксом антрального отдела;
 д) Интенсивное селективное распределение TIMP-1 в мембранах и цитоплазме glandулоцитов и диффузное в строме (фундальный отдел);
 е) Интенсивное селективное распределение TIMP-1 под эпителием валика, в glandулоцитах, клетках воспалительного инфильтрата и интенсивное диффузное распределение во внеклеточном матриксе (фундальный отдел).
 Стрептавидин-биотиновый метод с докраской ядер гематоксилином, система детекции, хромоген — диаминобензидин. а, б, г, е — $\times 400$; в, д — $\times 200$.

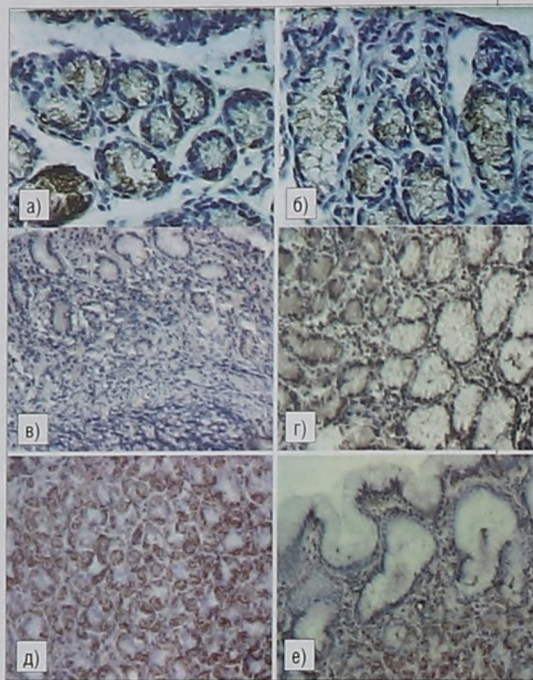


Рисунок к статье Э. В. Яковлевой, С. И. Мозгового и А. В. Кононова

«Роль протективных факторов слизистой оболочки желудка в морфогенезе хронических язв, осложненных кровотечением», стр. 31.

Рисунок 1. Особенности экспрессии MUC5AC в крае дефекта и оценка зрелости фибрина дна язв, осложненных и не осложненных кровотечением:

- а) Высокий уровень экспрессии MUC5AC в биоптате края хронической язвы, не осложненной кровотечением;
 б) Экспрессия MUC5AC в бокаловидных и цилиндрических клетках участка неполной кишечной метаплазии в крае язвы, осложненной кровотечением;
 в) Низкий уровень экспрессии MUC5AC в крае хронической язвы, осложненной кровотечением;
 г) Отложения MUC5AC в зоне фибриноидного некроза хронической язвы, осложненной кровотечением;
 д) Преобладание «зрелого» фибрина (красный цвет) в дне язвы, осложненной кровотечением;
 е) Преобладание «старого» фибрина (синий цвет) в дне язвы, не осложненной кровотечением.
 а, б — $\times 100$, в-е — $\times 200$.

