

этом среди назначений только один ГЛП является оригинальным – симвастатин зокор (1,5% всех назначений ГЛП), подавляющее большинство лекарственных препаратов – дженерики (98,5%). Общая стоимость ГЛП за два года составила 440,1 тыс. руб. (232,4 тыс. руб. в 2009 г., 207,7 тыс. руб. в 2010 г.). Средняя стоимость 1 ЛП – 702,2 руб. в 2009 г., 631,2 руб. – в 2010 г. Рассчитанные индикаторы ГЛП показали, что наибольшее значение DDD пришлось на тулип, PDD – на симгал и симвакард; максимальная стоимость DDD – у тулипа, PDD – у зокора.

При назначении терапии лечащим врачам приходится решать проблему выбора ГЛП, не только руководствуясь данными о его клинической эффективности, но и исходя из его реальной стоимости. Основной причиной, ограничивающей применение статинов, является их высокая стоимость [7]. Эту проблему можно решить, с одной стороны, использованием препаратов с более высокой гиполипидемической активностью, что позволяет снизить среднюю стоимость достижения целевых уровней показателей липидного спектра. С другой – использованием препаратов-дженериков, имеющих более низкую стоимость, делающую их доступнее в условиях современного финансирования медицинских организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко М. А., Кононова С. В. Фармакоэкономический анализ терапии острого инфаркта миокарда // Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 62–67.
2. Аронов Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Consilium medicum. – 2001. – Т. 1. № 10. – С. 86–87.
3. Лютов Н. Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России // Русский медицинский журнал. – 2001. – Том 9. № 24. – С. 1118–1119.
4. Подколотина М. В., Немченко А. С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств // Провизор. – 2000. – № 6. – С. 20–22.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IX / Под редакцией А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова – М., 2008. – С. 963–966.
6. Introduction to drug utilization research / WHO international working group for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug statistics methodology, WHO collaborating centre for drug utilization research and clinical pharmacological services. World health organization. – 2003.
7. Мищенко М. А., Кононова С. В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии // Медицинский альманах. – 2014. – № 1 (31), март. – С. 95–98.

Поступила 03.06.2014

**Г. М. МОГИЛЬНАЯ¹, В. М. ДУРЛЕШТЕР²,
В. Л. МОГИЛЬНАЯ³, В. В. ИГНАТЕНКО³**

МУЦИНЫ В ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ОПУХОЛИ

¹Кафедра гистологии с эмбриологией,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС КубГМУ,

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

³клиника «Екатерининская»,

Россия, 350061, г. Краснодар, ул. Одесская, 48. E-mail: doctor4445@mail.ru

В статье проанализированы результаты гистологического исследования биоптатов, взятых у 111 пациентов из различных отделов желудочно-кишечного тракта. Материал был изучен после окраски срезов с помощью комплекса гистохимических методов, принятых для избирательного выявления муцинов. В проведенном нами исследовании мы выявили гистохимические и иммуногистохимические метки трансформации метаплазии в дисплазию и аденокарциному для пищевода, желудка и толстой кишки.

Ключевые слова: гистохимический, иммуногистохимический анализ слизистой оболочки пищевода, желудка, толстой кишки.

**G. M. MOGILNAJA¹, V. M. DURLSHTER²,
V. L. MOGILNAJA³, V. V. IGNATENKO³**

MUCINS IN ASSESSMENT OF TUMORAL BIOPOTENTIAL

¹Department of histology and embryology,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4;
²department of surgery № 1 FRT and PGST KubSMU,
SBIH Krai clinic hospital № 2,
Russia, 350012, Krasnodar, Krasnikh partisan str., 6/2;

³clinic «Ekaterininskaya»,
Russia, 350061, Krasnodar, Odesskay st., 48. E-mail: doctor4445@mail.ru

The article presented the results of histological study of biopsies that were taken from different parts of gastrointestinal tract of 111 patients. The material was investigated after staining of the sections by means of histological methods that usually used for mucin selected revealing. The study demonstrated the histochemical and immunological marks of metaplasia transformation in dysplasia and adenocarcinoma for the esophagus, the stomach and the colon.

Key words: histochemical, immunohistochemical analysis of esophageal, gastric, intestinal mucosa.

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии является поиск молекулярно-генетических маркеров для дифференциальной диагностики различных типов метаплазий и дисплазий. По мнению ряда исследователей, на эту роль могут претендовать секреторные муцины, продуцируемые покровными и железистыми эпителиоцитами органов желудочно-кишечного тракта (S. Lee et al., 2001; N. Christian et al., 2005; Jamamoto et al., 2005; S. Lau et al., 2004; M. Hollingsworth, B. Swanson, 2004). При этом муцины относятся к высокомолекулярным гликопротеинам и играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, регуляции роста клеток, дифференцировке, трансформации и адгезии. Возможность использования муцинов для оценки биологического потенциала опухоли и ее прогноза сделала типирование муцинов необходимым фактором диагностики (Spechler, 2004; Sharma et al., 2006; Wang et al., 2008; Odze, 2009).

Настоящее исследование посвящено сравнительной гистохимической и иммуногистохимической характеристике муцинов, продуцируемых метапластическими и диспластическими зонами пищевода Барретта, желудка и толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили биоптаты, полученные от 62 больных с пищеводом Барретта (ПБ), при этом у 26 пациентов была диагностирована желудочная метаплазия, у 32 – смешанный тип желудочной и кишечной метаплазии, у 4 пациентов – аденокарцинома пищевода. Среди пациентов с патологией желудка в исследование включено 22 человека с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией и 13 – с аденокарциномой желудка. Особенности слизистой оболочки толстой кишки изучены в группе больных, среди которых типированы гиперпластический полип (7 пациентов),

тубулярная аденома низкой (n=5) и высокой (n=7) степени дисплазии и колоректальная аденокарцинома (у 8 человек). Материал биопсий был изучен после окраски срезов с помощью комплекса гистохимических методов, принятых для избирательного выявления муцинов (Pearse, 1969). Для иммуно-гистохимического исследования использованы моноклональные антитела к MUC 5 AC («Vector», клон CLH, 1:75) и к MUC 2 («Vector», клон Cep 58, в разведении 1:100).

Результаты исследования

Гистохимическое изучение ПБ показало, что при наличии очагов желудочной метаплазии эпителиоциты этих зон секреторируют преимущественно нейтральные муцины, лишь отдельные клетки, появляющиеся в результате трансформации, обнаруживают в составе секрета небольшое количество сиаломуцинов. В случае перехода в стадию интестинальной метаплазии эпителиоциты проявляют различные гистохимические свойства. Так, при завершённой интестинальной метаплазии, когда в зоне ПБ появляются бокаловидные клетки и каемчатые энтероциты, секрет первых и каемка последних в гистохимическом аспекте дифференцируются однотипно, и в составе секрета этих клеток выявляются нейтральные и кислые муцины. Незавершённая метаплазия морфологически характеризуется наличием эпителиоцитов двух типов: цилиндрических секреторных и бокаловидных клеток. Секрет тех и других обнаруживает присутствие нейтральных гликопротеинов и сиаломуцинов. Аденокарцинома пищевода на фоне выраженных диспластических изменений сопровождается сменой гистохимического профиля эпителиоцитов, при этом секрет отдельных клеток обнаруживает присутствие сиаломуцинов, а также следы сульфомуцинов. Иммуногистохимические свойства эпителиоцитов в изученном ряду форм разнятся. Так,

желудочная метаплазия сопровождается появлением MUC 5 AC. Кишечная метаплазия характеризуется наличием бокаловидных клеток, отличающихся высокой активностью MUC 5 AC и MUC 2. Энтероциты с щеточной каемкой, а это заверченный тип метаплазии, не содержат муцинов. Последние выявляются лишь в сохранившихся эпителиоцитах желудочного типа. Незавершенный тип кишечной метаплазии характеризуется высоким уровнем содержания в бокаловидных клетках MUC 5 AC и MUC 2, а в цилиндрических клетках – MUC 5 AC. При наличии аденокарциномы сохранившиеся эпителиоциты зоны малигнизации отличаются низким уровнем содержания MUC 5 AC и MUC 2.

В метапластических участках желудка распределение муцинов определяется типом метаплазии. Так, в случае заверченной интестинальной метаплазии абсорбтивные клетки содержат в зоне апикальной каемки нейтральные муцины, а в секрете бокаловидных клеток – нейтральные муцины и дополнительно сиаломуцины. В зонах интестинальной метаплазии незавершенного типа состав секрета цилиндрических эпителиоцитов и бокаловидных клеток совпадает, клетки продуцируют нейтральные муцины и сиаломуцины, отдельные бокаловидные клетки содержат и сульфомуцины. При иммуногистохимическом типировании муцинов оказалось, что интестинальная метаплазия первого типа (или заверченный тип) характеризуется наличием MUC 5 AC в сохранившихся поверхностных эпителиоцитах. В то же время бокаловидные клетки этих зон обнаруживают присутствие MUC 2. В случае незавершенной интестинальной метаплазии MUC 5 AC выявляется и в бокаловидных, и в цилиндрических клетках, но уровень его содержания варьирует. Что касается MUC 2, то он обнаружен в секрете бокаловидных клеток, однако число этих MUC 2 положительных клеток обычно не превышает 50% их общего числа. При наличии аденомы желудка экспрессия MUC 5 AC в сохранившихся эпителиоцитах снижается и не превышает 20%, а уровень содержания MUC 2 составляет не более 30%.

При изучении патологических форм слизистой толстой кишки, таких как гиперпластический полип – тубулярная аденома низкой и высокой степени дисплазии – колоректальная аденокарцинома, установлено, что первый тип характеризуется присутствием в составе секрета цилиндрических эпителиоцитов и бокаловидных клеток нейтральных муцинов и сиаломуцинов. Тубулярная аденома в рамках проведенных гистохимических реакций обнаруживает присутствие этих же веществ, но при развитии колоректальной аденокарциномы уровень содержания этих муцинов резко снижается. Избирательное выявление муцинов

иммуногистохимическими методами в ряду этих же форм позволило установить, что первые три формы характеризуются высокой степенью экспрессии MUC 2 и MUC 5 AC. При колоректальной аденокарциноме чаще всего имеет место исчезновение муцинов обоих типов, за исключением единичных клеток, обнаруживающих присутствие MUC 5 AC.

В проведенном нами исследовании мы попытались найти гистохимические и иммуногистохимические метки трансформации метаплазии в дисплазию и аденокарциному для пищевода, желудка и толстой кишки. Оказалось, что наиболее часто встречаемые типы гелльформирующих муцинов – MUC 5 AC и MUC 2 – присутствуют во всех изученных нами формах патологии. При этом в случае пищевода Барретта увеличение инвазивного потенциала сопровождается переходом экспрессии от MUC 5 AC к MUC 2 с последующим резким снижением уровня его содержания или даже исчезновением. В желудке с учетом схемы трансформации по Correa (1988) преемственность синтеза муцинов прослеживается в следующем. Поверхностный гастрит характеризуется наличием в секрете эпителиоцитов MUC 5 AC; атрофический гастрит – снижением экспрессии этого муцина. При интестинальной метаплазии с появлением бокаловидных и слизистых цилиндрических клеток MUC 5 AC выявляется и в тех, и в других. В то же время MUC 2 локализуется преимущественно в бокаловидных клетках и в низких концентрациях – в цилиндрических. Во всяком случае, для слизистой оболочки желудка (СОЖ) можно считать более приемлемой трансформацию в заверченный тип интестинальной метаплазии, которая характеризуется появлением типичных для тонкой кишки каемчатых энтероцитов, при этом каемка обнаруживает присутствие нейтральных муцинов и сиаломуцинов. Иммуногистохимический профиль эпителиоцитов СОЖ при этом типе метаплазии связан с присутствием в покровных клетках желудочного типа MUC 5 AC, а в бокаловидных клетках – MUC 2. При трансформации метаплазии СОЖ в незавершенный тип происходит активная экспрессия MUC 5 AC как в бокаловидных, так и в цилиндрических клетках, MUC 2 локализуется преимущественно в бокаловидных клетках.

Изучение распределения муцинов в случае патологии слизистой оболочки толстой кишки показало, что гиперпластические полипы, а также тубулярные аденомы (с дисплазией низкой и высокой степени) обнаруживают присутствие нейтральных муцинов и сиаломуцинов. При наличии аденокарциномы толстой кишки муцины выявляются на участках, сохраняющих бокаловидные клетки, секрет которых и дает положительную

реакцию. При возрастании степени инвазии происходит изменение соотношения муцинов. Так, в случае гиперпластического полипа в составе эпителиоцитов превалирует MUC 2, MUC 5 AC выявляется в низких концентрациях. Этот принцип прослеживается и при тубулярных аденомах. Переход в стадию аденокарциномы связан с падением темпа экспрессии упомянутых муцинов. Однако в случае муцинозной карциномы темп синтеза муцинов высокий, при этом сохранение экспрессии MUC 5 AC связывают с хорошим прогнозом.

Обсуждение результатов

Как известно, секреторные муцины, продуцируемые эпителиоцитами органов пищеварительного тракта, играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, а также в формировании защитных барьеров (Wangetal, 2001; Hollingsworth, Swanson, 2004; Gaoetal, 2005). В последнее время в литературе существует мнение, что эти муцины могут выступать в качестве регуляторов дифференцировки и пролиферации путем взаимодействия лиганд-рецепторов с морфогенетическим сигналом трансдукции и последующим формированием опухолей, что позволяет рекомендовать исследование этих молекулярных форм муцинов для оценки потенциала опухоли и прогноза ее клинического течения (Katayamaetal, 2005; Srivastavaetal, 2007; Hornick, Odze, 2007; Odze, 2009; Buetal, 2010). Поскольку участки метаплазии в зоне ПБ и желудка характеризуются однотипностью клеточного состава, это позволяет провести сопоставление иммуногистохимических свойств клеток данных зон. Так, завершенная форма интестинальной метаплазии характеризуется присутствием бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов, а муцины – MUC 5 AC и MUC 2 – локализуются в секрете бокаловидных клеток. Переход к незавершенной форме интестинальной метаплазии связан с появлением цилиндрических клеток, обнаруживающих реакцию на MUC 5 AC, а несколько позднее и на MUC 2. Оказалось, что при одинаковом типе секреторируемых муцинов варьирует их количественное соотношение, что представляется важным в аспекте интерпретации функциональных особенностей клеток относительно зоны их обнаружения. Так, в случае ПБ диагностически значимым, по данным литературы, представляется MUC 5 AC. Burjonrappa et al. (2007) считают, что появление MUC 5 AC – это прогрессивный шаг на пути реализации фактора защиты по отношению к действию кислоты. С переходом к стадии интестинальной метаплазии и с появлением бокаловидных и цилиндрических клеток иммуногистохимический профиль клеток

зон метаплазии ПБ меняется в сторону появления первоначально в бокаловидных, а затем и в цилиндрических клетках MUC 2. Муцин такого типа расценивается как показатель изменения секреторного фенотипа с последующей трансформацией пищевода Барретта в аденокарциному. Jamamoto et al. (2005) считают, что при наличии аденокарциномы пищевода MUC 5 AC выявляется в эпителиоцитах слизистой вокруг аденокарциномы, а MUC 2 – проксимально и дистально от неопластической слизистой.

Таким образом, эпителиоциты участков метаплазии и дисплазии ПБ изменяют иммуногистохимический профиль, начиная с очагов желудочной метаплазии, когда в составе секрета этих клеток появляется MUC 5 AC, характерный для здорового желудка. Переход этого типа метаплазии в интестинальный связан с появлением бокаловидных энтероцитов, которые, как и в нормальном кишечнике, содержат MUC 2. Однако секрет этих клеток обнаруживает присутствие и MUC 5 AC. Более того, меткой интестинальной метаплазии ПБ считают появление цилиндрических клеток, обладающих высокой экспрессией названных секреторных муцинов. Вопрос происхождения цилиндрических клеток и их типологические свойства в литературе дискутируются.

В случае желудка участки метаплазии – это зоны с бокаловидными клетками, а также с каемчатыми энтероцитами, и такой тип метаплазии определяется как интестинальный завершённый. Он расценивается как адаптированный к факторам агрессии и, следовательно, достаточно резистентный. С переходом к незавершенному интестинальному типу, т. е. с появлением секреторных цилиндрических клеток, иммуногистохимический профиль зон метаплазии меняется и по характеру дифференцировки совпадает с кишечным типом метаплазии в случае ПБ. При этом цилиндрические и бокаловидные клетки экспрессируют MUC 5 AC и MUC 2. Однако иммунореактивность упомянутых муцинов различна. Меткой трансформации метаплазии в дисплазию и аденокарциному для СОЖ является фактор падения экспрессии MUC 2.

В толстой кишке процесс трансформации зоны дисплазии связан с появлением отсутствующего в норме MUC 5 AC и с высокой экспрессией характерного для бокаловидных клеток MUC 2. Рост инвазивного потенциала связан с падением уровня содержания MUC 2. В то же время, по данным Kocer et al. (2002), экспрессия MUC 5 AC при раке толстой кишки ассоциирована с хорошим прогнозом.

Итак, полученные данные позволяют говорить о наличии определенной динамики муцинов, характерных для различных участков

пищеварительного канала. Так, MUC 5 AC секретируется метапластическими и диспластическими зонами пищевода Барретта и первоначально выступает как фактор защиты и адаптации к кислоте и пепсину в пищеводе. При развитии дисплазии, а затем и аденокарциномы уровень его экспрессии составляет 60–70%, в процессе трансформации снижается до 20%. Следовательно, снижение уровня его содержания можно интерпретировать как факт увеличения инвазивного потенциала неоплазии. При развитии интестинальной метаплазии желудка MUC 5 AC сохраняется в желудочных эпителиоцитах как доказательство нормальной его дифференцировки. В качестве метки здесь выступает MUC 2, который присутствует и в бокаловидных, и в цилиндрических клетках, снижение уровня его экспрессии расценивается как показатель большей агрессии опухоли. В то же время в случае аденокарциномы желудка отдельные клетки сохраняют MUC 5 AC (60%) и MUC 2 (до 40%). В толстой кишке в оценку инвазивного потенциала опухоли положен темп экспрессии MUC 2 и MUC 5 AC. Поскольку MUC 2 – это ингибитор апоптоза, активатор пролиферации, то падение его содержания указывает на большую инвазивность опухоли и соответствует плохому прогнозу и миграции эпителиоцитов из зоны крипт слизистой оболочки толстой кишки. Меткой прогноза для толстой кишки может выступать MUC 5 AC, отсутствующий в норме и появляющийся уже при развитии в этой зоне полипов; экспрессия этого муцина, сохраняющаяся на высоком уровне, является показателем лучшего прогноза при наличии дисплазии. Таким образом, так как эпителиоциты зоны дисплазии и даже аденокарцином экспрессируют муцины, свойственные нормальным тканям, речь идет о соотношении их количества и о появлении aberrантных форм, отсутствующих в норме. Для ПБ в качестве такой формы выступают MUC 5 AC, появляющийся в участках желудочной метаплазии, и MUC 2, характерный для интестинальной метаплазии незавершенного типа. Для слизистой желудка в качестве метки может выступать MUC 2, а для слизистой оболочки толстой кишки – MUC 2 и MUC 5 AC. Не исключено, что появление aberrантных форм муцинов приводит к дисрегуляции экспрессии коровых белков и ферментов и, сле-

довательно, приближает к пониманию самого процесса трансформации нормальной клетки в опухолевую.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold C., Goel A., Blum H., Bocand R. Molecular pathogenesis of colorectal cancer // *Cancer*. – 2005. – V. 104. – P. 2035–2047.
2. Gao Li J., He X. et al. Histochemical studies on intestinal metaplasia adjacent to gastric cardia adenocarcinoma in subjects at high-incidence area in Henan, north China // *World. j. gastroenterology*. – 2005. – V. 11. – P. 4634–4637.
3. Hollingsworth M., Swanson B. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface // *Cancer*. – 2004. – V. 4. – P. 45.
4. Hornick J., Odze R. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus // *Gastroenterol. clin. n. am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 775–796.
5. Lau S., Weiss L., Chu P. Differential expression of MUC 1, MUC 2 and MUC 5 AC in carcinomas of various sites // *Am. j. clin. pathol.* – 2004. – V. 122. – P. 61–69.
6. Lee S., Lee K., Kim S. et al. MUC 1, MUC 2 and MUC 5 AC and MUC 6 expressions in gastric carcinomas // *Cancer*. – 2001. – V. 92. – P. 1427–1434.
7. Odze R. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett, esophagus // *J. clin. pathol.* – 2006. – V. 59. – P. 1029–1038.
8. Pears A. Histochemistry. Theoretical and applied. – London, 1968. – 561 p.
9. Sharma P., Marcon N., Wani S., Bansal A., Mathur S. et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study // *Endoscopy*. – 2006. – V. 38. – P. 1206–1212.
10. Spechler S. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction // *Gastroenterology*. – 2004. – V. 126. – P. 567–575.
11. Srivastava G., Hornick J., Li X., Blount P., Sanchez C. et al. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus // *Am. j. gastroenterol.* – 2007. – V. 102. – P. 483–493.
12. Wang K., Sampliner R. Practice parameters committee of the American college of gastroenterology. Up-dated guideline 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // *Am. j. gastroenterology*. – 2008. – V. 103. – P. 788–797.
13. Xiao-Dong Bu, Nan Li, Xiao-Qiang Tian et al. Altered expression of MUC 2 and MUC 5 AC in progression of colorectal carcinoma // *World j. gastroenterology*. 2010. – V. 16. – P. 4089–4094.

Поступила 02.06.2014