

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШОДИЕВА МУШАРРАФ САДИРОВНА

**МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА
ПЕРЕХОДА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В ЯЗВЕННУЮ
БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА У ПОДРОСТКОВ**

Монография

БУХАРА – 2025

Гастродуоденальные заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, имеют различные клинические, эндоскопические и морфологические проявления. Тем не менее, вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, до настоящего времени не решен. Высказывается предположение о внутривидовом разнообразии штаммов *H. pylori*, иммуногенетической предрасположенности, длительности заболевания, степени обсемененности и др. Приведенные факты станут основой для изучения патогенетических механизмов развития заболеваний, ранней диагностики и профилактики осложнений, разработки молекулярно-генетических критериев, своевременного проведения дифференцированного лечения, что важно и актуально для практической медицины.

Монография рассчитана практическим врачам, магистрантам и научным сотрудникам, ведущие исследования в этой области.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	7
Глава I. Морфологические и патогенетические основы гастродуоденальных заболеваний.....	17
§1.1. Распространенность и территориальные особенности гастродуоденальных заболеваний в разных регионах	17
§1.2. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка: нормальные процессы и их нарушения при патологии	26
§1.3. Этиопатогенетические механизмы возникновения гастродуоденальных заболеваний у подростков.....	31
§1.4. Клинико-диагностические особенности гастродуоденальных заболеваний у подростков	41
§1.5. Влияние различных химических факторов, включая индометацин и уксусную кислоту, на морфофункциональное состояние желудка	46
§1.6. Лечебные свойства масла косточек граната и его польза при различных заболеваниях.....	51
Глава II. Экспериментальные методы исследования. характеристика обследованных больных.	61
§2.1. Материал исследования.....	61
§2.2 Методы исследования.....	68
2.2.1. Эндоскопический метод.....	69
2.2.2. Иммуноферментный метод определения антител IgG к НР	70
2.2.3. Метод определения концентрации цитокинов.....	71
2.2.4. Гистологические методы.....	73
§2.3. Статистический анализ факторов риска	75
§2.4. Статистическая обработка результатов	77
Глава III. Результаты собственных исследований.....	79
§3.1. Морфологическое строение желудка белых крыс возрастом один и два месяца анатомические особенности	79

3.1.1. Органометрические и морфометрические показатели одномесячных белых беспородных крыс.	82
3.1.2. Макро-морфометрические показатели двухмесячных белых крыс.	85
§3.2. Влияние индометацина и уксусная кислота на процессы ульцерогенеза в желудке в эксперименте.....	88
3.2.1. Морфологические изменения желудка одно- и двухмесячных белых беспородных крыс после индукции язвенной болезни	94
3.2.2. Морфометрические изменения в желудке двухмесячных белых беспородных крыс после индукции язвенной болезни.....	108
§3.3. Макро- и микроскопическая оценка состояния слизистой оболочки желудка крыс при применении масла гранатовых косточек на фоне экспериментальной «индометациновой» и «ацетатной» гастропатии....	111
Глава IV. Иммунологические индикаторы риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков.....	130
§4.1. Состояние гуморального иммунитета у подростков с хроническим гастритом	130
§4.2. Состояние синтеза цитокинов при хронических гастритах у подростков	141
Глава V. Оценка клинико-морфологической и иммунологической эффективности масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков	145
§5.1. Клинико-морфологическая оценка эффективности применения масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков	146
§5.2. Оценка иммунологической эффективности масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах, ассоциированных с H. Pylori у подростков	154

§5.3. Оценка иммунологической эффективности масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах, неассоциированных с <i>H. Pylori</i> у подростков.....	161
Заключение	169
Выводы	183
Список использованной литературы.	186

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСД	вегето-сосудистая дистония
ГЭР	гастро-эзофагеальный рефлюкс
ДГР	дуодено-гастральный рефлюкс
ДЖВП	дискинезия желчевыводящих путей
ДПК	двенадцатиперстная кишка
НР	<i>Helicobacter pylori</i>
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
МШВ	младший школьный возраст (7-11/12)
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОКИ	острая кишечная инфекция
ПВ	подростковый возраст (11/12-15)
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РЮ	ранняя юность (от 15 лет)
РЭ	рефлюкс-эзофагит
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ХГД	хронический гастродуоденит
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЯБЖ	язвенная болезнь желудка
ЯБДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
IgA –	иммуноглобулин класса А
IgG –	иммуноглобулин класса G
IL –	интерлейкин (interleukin)
IgE –	иммуноглобулин класса E
IgM –	иммуноглобулин класса M

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всех странах мира наблюдается рост гастродуоденальных заболеваний. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении гастродуоденальной патологии во всем мире, проведение организационных-медицинских мероприятий, данная проблема остаётся актуальной. Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из причин развития заболеваний гастродуоденальной системы, таких как гастрит, гастродуоденит, лимфома и рак желудка. Данная инфекция широко распространена во всем мире, по сведениям «...до 50% населения мира инфицировано инфекцией *Helicobacter pylori*»¹. Следует отметить, что увеличение гастродуоденальных патологий, в частности, гастродуоденита и язвенной болезни в глобальных масштабах, сложность патогенеза и тяжесть его последствий, в свою очередь, требуют разработки мероприятий по ранней диагностике, прогнозированию исходов, лечению и применения их в практике.

В мировом масштабе особое внимание уделяется исследованиям по определению клинико-иммунологических аспектов распространенности и развития гастродуоденальных заболеваний у детей во всем мире, совершенствованию лечебных мероприятий.

В связи с этим выяснение происхождения и факторов риска развития гастродуоденальной патологии у детей, выделение возбудителя *Helicobacter pylori*, определение различных биологических особенностей, выяснение состояния биохимических и иммунологических показателей заболевания, выявление важных иммуногенетических маркеров патологии, механизмов клинических проявлений тяжелых видов остается приоритетной задачей научных исследований.

Кроме того, ранняя диагностика риска инфицирования *Helicobacter pylori*, разработка алгоритма ведения, а также определение необходимых профилактических мероприятий является одной из наиболее актуальных

¹ Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень: Врожденные аномалии <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (01.12.2020)

проблем, стоящих перед специалистами данной области.

Совершенствование системы здравоохранения в стране, в том числе комплексные меры по диагностике и снижению осложнений гастродуоденальных заболеваний у детей, намечены задачи «...повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также внедрения высоко-технологичных методов ранней диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни, профилактики и эффективной диагностики заболеваний, путем создания патронажной службы»². Исходя из принятой стратегии развития Республики Узбекистан на сегодняшний день, поставлена задача «... улучшить и повысить качество медицинских услуг населению»².

Исходя из этого, важно поднять качество оказываемых медицинских услуг населению на новый уровень, создать здоровую среду, особенно выявить клинические особенности развития гастродуоденальных заболеваний и маркеров иммуногенетического прогнозирования и разработать новые дифференциальные подходы к их ведению.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, утвержденным Указом президента №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы».

профилактике», а также в реализации задач, поставленных в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V1 «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³

Научные исследования, направленные на клинико-патогенетическое обоснование эффективности различных методов диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта, проводятся в следующих научных центрах и высших учебных заведениях мира: Karolinska Institute (Швеция), King's College London (Англия), University of Hong Kong (Гонконг), University of Michigan (США), University of Gothenburg (Швеция), Harvard University (США), University of Zurich (Швейцария), University of Bern (Швейцария), Tokyo Medical and Dental University (Япония), University of Melbourne (Австралия), Peking University (Китай), Academic Medical Center University of Amsterdam (Нидерланды), Maastricht University Medical Center (Голландия), State University of New York (США), West Wales General Hospital (Великобритания), the University of Auckland (Новая Зеландия), Medanta hospital (Индия), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан), Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан), Бухарский государственный медицинский институт (Узбекистан).

В нашей республике малоизучены фундаментальные и клинические исследования посвященные диагностике иммунологических изменений при хронических гастродуоденитах у детей, их дифференциальной диагностике и лечению.

Степень изученности проблемы. В нашей стране, как и в развитых

³ www.xbmu.edu.cn, www.csu.edu.cn, www.unimeib.edu.au, www.hku.hk, www.otago.ac.nz, www.ucs.edu, www.allergic/en, www.aapd.org/, www.aaphd.org/, www.nidcr.nih.gov/research, www.nih.gov, www.mcmaster.ca, www.uchile.ci/english, www.scienceinstitute.in/, www.allergic.edu/

странах мира (Шашель В.А., Левин П.В., 2019) в последние годы проведен ряд научных исследований в области клинико-лабораторных изменений желудочно-кишечного тракта при генетических заболеваниях, в том числе внешнесекреторной недостаточности (Камилова А.Т. и соавт., 2020). Многочисленными исследованиями показаны изменения барьерной функции органов пищеварения у детей с гастродуоденальной патологией (Рахмонова Л.К., Каримов У.Н., 2019). Многими исследованиями доказано, что наиболее частой этиологической причиной гастрита и гастродуоденита у детей является *Helicobacter pylori*. Точная частота их распространения не установлена, но считается, что этим микроорганизмом заражено 60% населения земного шара.

Высокая частота *H. pylori* определяет высокую частоту хронического гастрита. (Ивашкин В.Т., Маев И.В. и др., 2021).

Иммунологические аспекты патогенеза хронических гастритов (ХГ) продолжают оставаться в центре внимания научных исследований. Установлен значительный дисбаланс гуморального иммунитета, выражающийся в снижении уровней иммуноглобулинов классов IgA и IgG, что свидетельствует о наличии дефицита как местного, так и системного иммунитета, способствующего хронизации воспалительного процесса и повышению риска осложнений, включая язвенную болезнь. Нарушения иммунного статуса наиболее выражены у подростков с *H. pylori*-ассоциированным ХГ, что требует разработки специфических терапевтических подходов для лечения данной категории пациентов (Кароматов И.Д. и соавт., 2014).

У пациентов с ХГ наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α , что напрямую связано с тяжестью воспалительного процесса и его устойчивостью к терапии. Одновременно снижение уровня IL-10 указывает на недостаточность иммунорегуляторных механизмов, что осложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания (R.Yazdani, M.Fatholahi, M.Ganjlikhani Nakemi, 2016).

Фитотерапия привлекает внимание как перспективное направление в

лечении ХГ. Растительные препараты показывают потенциал в снижении воспалительных процессов и восстановлении иммунного ответа, что делает их важным компонентом комплексной терапии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (Кароматов И.Д. и соавт., 2014).

Следовательно, научные исследования в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики гастродуоденальной патологии и создании рекомендаций на основе полученных результатов для широкого клинического применения сохраняют свою актуальность и востребованность.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте в рамках планов научно-исследовательских работ (02.2019 DSc 043) на тему: «Разработка новых подходов к раннему выявлению, лечению и профилактике патологического состояния организма, влияющего на здоровье населения Бухарской области после заражения COVID-19 (2022-2025 гг.).»

Целью исследования явилось оптимизация лечения гастродуоденальных заболеваний у подростков путем клинимоρφологической и иммунологической оценки эффективности масла гранатных косточек

Задачи исследования:

изучение морфологических и морфометрических показателей желудка белых беспородных крыс на постнатальном онтогенезе;

изучение морфологических показателей желудка белой крысы язвенной болезнью желудка индуцированной индометацином и уксусной кислотой;

определение морфометрических изменений, возникающих при введении масла косточек граната в желудок белых крыс с язвенной болезнью желудка и

проведение сравнительного анализа с морфометрическими показателями желудка здоровых и групп с язвенной болезнью желудка;

изучение состояния гуморального иммунитета и синтеза цитокинов у подростков с хроническим гастритом;

разработка иммунологических индикаторов риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков;

клинико-морфологическая и иммунологическая оценка эффективности применения масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков.

Объектом исследования для эксперимента явились 108 белые, беспородные крысы 1-2 месяцев, мужского пола, с весом от 100 до 150 грамм. Животные распределили на контрольные и опытные группы. В контрольную группу включили морфологические и морфометрические результаты анализов у крыс, отобранных для исследования до причинения повреждений. В опытной группе крыс распределили на подгруппу «А», которая составила животных, индуцированные экспериментального гастрита и язв и не подвергавшие лечению. Подгруппа «В» составила животных, подвергшихся экспериментальному гастриту и ранению слизистой оболочки желудка с последующим лечением маслом гранатных косточек (МГК).

Объектом клинического исследования явились 120 больных детей хроническим гастритом в возрасте 14-17 лет, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии БОДМПМЦ в период 2022-2024 годы. Из всех больных для исследования отобрали

Для иммунологических исследований отобраны всего 120 детей, из них 45 пациентов с Н. Рulorі ассоциированным ХГ (1-группа), 45 больных с Н. Рulorі неассоциированным ХГ (2-группа). В качестве контроля были обследованы 30 здоровых детей 14-17 лет.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований, результаты функциональных и инструментальных исследований желудочно-кишечного

тракта.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлено, что применение МГК эффективно при эрозии и острых язвах, индуцированных индометацином и уксусной кислотой у белых крыс;

установлено, для ХГ характерно снижение уровня секреторного sIgA и IL-10, повышение уровня АСТ, TNF- α , VEGF-A на фоне дефицита IgG независимо от ассоциации с *Helicobacter pylori*;

установлено, что ХГ у подростков протекает на фоне дефицита IgG и снижения секреторного sIgA независимо от ассоциации с *Helicobacter pylori*.

установлена активация синтеза провоспалительных цитокинов при ассоциированных с *Helicobacter pylori* ХГ у подростков, а также подавляющее влияние *H. Pylori* на синтез IL-10 и VEGF-A

доказано, пиковые концентрации IL-1 β >5,9 pg/ml, IL-10<8,7 pg/ml, TNF- α >17,0 pg/ml и VEGF-A >115,6 pg/ml являются иммунологическими индикаторами риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны методические рекомендации по изучению влияния масла гранатовых косточек на морфологические и морфометрические изменения желудка белых крыс при индуцированных индометацином и уксусной кислотой экспериментальных язвах;

внедрены в практическую деятельность детских гастроэнтерологов и педиатров методические рекомендации по разработке индикаторов риска перехода хронического гастрита в язвенную болезнь желудка у подростков;

рекомендовано внедрение в стандарты диагностики определения АСТ, цитокинов IL-1 β , IL-10, TNF- α и VEGF-A для правильной постановки диагноза и прогноза трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка у подростков;

разработаны конкретные иммунологические индикаторы риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, иммунологических методов, достаточным количеством обследованных детей, установлением диагностических и прогностических значений цитокиновых показателей при ХГ, обоснованным набором методов статистического анализа, а также, сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость исследования заключается в том, что выявленные особенности иммунологических показателей при ХГ раскрывают новые аспекты патогенетических механизмов их течения в коморбидности.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложены рекомендации, схемы контроля, программа оздоровления и контроля, цветные зоны эффективности лечения и качества контроля хронических гастритов, которые позволят терапевтам, педиатрам и иммунологам выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствуют повышению качества диагностики, лечения и превентивных мероприятий. Все это способствует уменьшению осложнений при ХГ у подростков, снижению экономических затрат, повышению качества жизни пациентов данного контингента.

Внедрение результатов исследования. В результате научных исследований по изучению иммунологических показателей при ХВГ утверждены и внедрены методические рекомендации:

Первая научная новизна заключалась в следующем: в экспериментальных условиях установлено, что масло косточек граната оказывает выраженное гастропротективное действие. На модели эрозивных и

язвенных поражений желудка, вызванных индометацином и уксусной кислотой у белых крыс, доказано, что масло способствует снижению воспаления и восстановлению структуры коллагеновых волокон слизистой оболочки. Этот эффект обусловлен его противовоспалительными свойствами. Полученные данные обобщены в методическом пособии «Влияние масла гранатовых косточек на морфологические и морфометрические изменения желудка лабораторных животных при экспериментальных язвах» (Заключение Экспертной комиссии БухГосМИ №24-м/088 от 13.05.2024 г.).

Вторая научная новизна касалась иммунологических аспектов хронического гастродуоденита у подростков. Показано, что заболевание сопровождается снижением уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и интерлейкина-10 (IL-10) на фоне дефицита иммуноглобулина G (IgG), а также повышением активности аспаратаминотрансферазы (AST), концентраций фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF- α), вне зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori*. Эти данные отражены в методической рекомендации «Методы определения факторов риска перехода хронического гастрита в язвенную болезнь у подростков» (Заключение Экспертной комиссии БухГосМИ №24-м/089 от 13.05.2024 г.).

Третья научная новизна подтвердила, что дефицит IgG и снижение уровня sIgA являются ключевыми иммунными нарушениями у подростков с хроническим гастритом, независимо от наличия *Helicobacter pylori*. Этот факт подчёркивает роль иммунной недостаточности в развитии заболевания и обосновывает необходимость ранней иммунокорректирующей терапии для предупреждения обострений и прогрессирования гастродуоденальной патологии.

Четвёртая научная новизна стала дополнительным подтверждением предыдущих данных: даже в отсутствие *Helicobacter pylori* хронический гастрит у подростков протекает на фоне выраженных иммунных нарушений.

Эти результаты усиливают понимание патогенеза заболевания и открывают новые возможности для профилактики и лечения.

Пятая научная новизна позволила определить чёткие иммунологические маркеры риска развития язвенной болезни у подростков. К ним относятся повышение уровней IL-1 > 5,9 пг/мл, TNF-α > 17,0 пг/мл, VEGF-α > 115,6 пг/мл при одновременном снижении IL-10 < 8,7 пг/мл. Кроме того, доказано, что масло косточек граната проявляет иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, способствуя замедлению прогрессирования хронического гастрита в язвенную болезнь. Установлено, что при гастрите, не ассоциированном с *Helicobacter pylori*, масло косточек граната активирует цитотоксические свойства TNF-α и одновременно снижает риск внутрисосудистого тромбоза за счёт подавления его избыточного синтеза.

Медицинская эффективность: внедрение разработанных методических рекомендаций в клиническую практику позволило повысить качество диагностики, лечения и контроля хронического гастрита у детей и подростков. Полученные научные данные успешно реализованы в отделениях гастроэнтерологии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра, Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра, а также Бухарского филиала Республиканского центра экстренной медицинской помощи (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №10/72 от 10.12.2024 г.).

Социально-экономическая эффективность: с учётом социальной значимости хронического гастрита, предложенные подходы рекомендованы для широкого применения в практике гастроэнтерологов и педиатров.

Экономический анализ показал, что использование разработанных методик позволяет снизить затраты на лечение одного пациента с хроническим гастритом в среднем на 430 тысяч сум, что в совокупности способствует оптимизации расходов системы здравоохранения и улучшению качества медицинской помощи.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 2 методическая рекомендация, 2 тезисов и 10 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 202 страниц.

ГЛАВА I. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

§1.1. Распространенность и территориальные особенности гастродуоденальных заболеваний в разных регионах

Морфологические особенности желудка, как центрального органа пищеварительной системы, играют ключевую роль в развитии гастродуоденальных заболеваний. Слизистая оболочка желудка подвержена множеству патологических изменений, включая воспалительные процессы, эрозии и язвы, которые становятся основой для развития различных заболеваний пищеварительной системы. Нарушения морфологической структуры желудка часто служат предвестником более серьезных патологий, таких как гастриты и язвенная болезнь. Эти изменения занимают первое место

среди патологий органов пищеварительной системы [3,С.26-33;11,С.26-29]. Хронические заболевания желудка представляют собой сложную проблему, особенно у детей и подростков. Исследования показывают, что большинство таких заболеваний имеют многофакторное происхождение и являются высокоприоритетными среди патологических состояний пищеварительной системы у молодых пациентов [18,С.43-59;12,С.95-101]. Особенно опасным периодом для детей является время обучения в школе, когда возрастает риск развития патологических процессов в желудочно-кишечном тракте, включая тяжелые случаи [115, С. 63-67; 30, С. 50; 66, С. 133-135].

Вопросы, связанные с образованием эрозий и язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков, остаются в центре внимания как в научном, так и в практическом плане. Это особенно важно, учитывая нарастающий интерес к осложнениям язвенной болезни (ЯБ) у детей, в частности кровотечениям [129, С. 64-69;13,С.23-25].

Особое внимание следует уделить инфекции *H. Pylori*, которая является одной из основных причин развития гастродуоденальных патологий у детей. В странах с низким уровнем развития инфекция *H. Pylori* встречается часто у детей из-за особенностей жизненных условий и качества питьевой воды [243, P.535-544; 59,С.54-82].

Стремительное распространение хеликобактерной инфекции и ее классификация ВОЗ как канцерогена первой группы подчеркивают необходимость усилий со стороны терапевтов и гастроэнтерологов в области ранней диагностики этой инфекции, неверное проведение терапии и недостаточное выявление факторов риска могут сильно осложнить ситуацию [240,P.125-228; 225,P.489-497; 206,P.142-264].

Среди ключевых факторов риска следует выделить инфекционные заболевания, в том числе хеликобактерную инфекцию. Следует отметить, что распространенность инфекционных заболеваний в конкретном регионе прямо связана с уровнем санитарных условий. Например, проведенное исследование в Республике Каракалпакстан и Хорезмской области, где существует

экологическое бедствие в районе Приаралья, показало высокий уровень инфекционных заболеваний, превышающий 80%. В то же время в Ташкенте, где таких экологических проблем нет, данный показатель составил 60% [123,С.233; 52,С.247-248].

На сегодняшний день существует разнонаправленное мнение относительно *Helicobacter pylori* (Нр). Некоторые ученые классифицируют этот микроорганизм как "безусловно патогенный", но также существует точка зрения, что в зависимости от определенных обстоятельств Нр может вести себя как патоген, комменсал (не вызывающий болезни, но сосуществующий в организме) или даже симбионт (сосуществующий с организмом и приносящий ему пользу) [150,Р.122-403; 263,Р.618-624].

Что касается роли Нр в гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, мнение ученых также противоречиво. В некоторых исследованиях отмечается, что эрадикация Нр оказывает благоприятное воздействие на течение ГЭРБ. В то время как другие исследования показывают, что наличие Нр инфекции является независимым фактором риска для ГЭРБ, и наличие или отсутствие Нр инфекции не влияет на характер болезни [196,Р.326-329; 217,Р.293-302].

Однако некоторые когортные исследования, проведенные в Германии, указывают на то, что полная эрадикация Нр при язвенной болезни значительно увеличивает риск развития рефлюкс-эзофагита в 4-5 раз. Есть даже гипотеза, что увеличение случаев аденокарциномы пищевода, которое наблюдается в западных странах в последнее время, может быть связано с снижением распространенности Нр-инфекции. Однако данное предположение требует дополнительных серьезных аргументов и исследований для подтверждения, учитывая, что сам Нр является известным фактором риска развития рака желудка [208,Р.81-86; 230,Р.113-113].

Эти факты подчеркивают важность улучшения санитарных условий и борьбы с инфекционными заболеваниями, особенно НР, с целью снижения риска развития рака желудка в Узбекистане [69,С.237;14,С.22-27].

В глобальной статистике онкологических заболеваний рак желудка занимает шестое место по распространенности. Тем не менее, в Узбекистане ситуация выглядит иначе: в 2019 году рак желудка занял вторую позицию, уступив только раку молочной железы, а в 2020 году он опустился на третье место, уступив место раку легких. Это несомненно вызывает тревогу для нашей страны [88,С.34-39; 53,С.153-159].

Не следует забывать, что в последние годы также усилилось внимание к патологии пищевода у детей и подростков. Это связано с увеличением распространенности ГЭРБ в этой возрастной группе, особенно ее эрозивных форм. Это увеличение заболеваемости в детстве может иметь серьезные последствия для взрослых, у многих из которых заболевания органов пищеварения начались еще в детстве и могут служить одним из факторов риска для возникновения рака пищевода кислотностью [27,С.276]. Интересно, что как эрозии и язвы в области желудка и двенадцатиперстной кишки, так и заболевания пищевода, связанные с избыточной кислотностью, подвержены взаимодействию с различными негативными факторами, но полная картина этой взаимосвязи до сих пор не выяснена [89,С.51-56;57,С.31-33].

Семейная предрасположенность также играет важную роль в формировании этих заболеваний, особенно в случае ЯБ. Эта предрасположенность может быть обусловлена генетическими особенностями желудка, такими как повышенное образование пепсиногена-1, увеличение массы обкладочных клеток и их повышенная чувствительность к гастрину, а также наличием врожденного дефицита фукомукопротеидов слизи и других факторов. Это, в свою очередь, может привести к увеличению уровня кислотной продукции в желудке у людей с семейным анамнезом по ЯБ и сделать организм более уязвимым перед воздействием негативных факторов окружающей среды [34,С.17;20,С.41-46].

Более того, люди, проживающие в различных климатических и экологических зонах, подвергаются воздействию разнообразных внешних факторов, которые могут отрицательно сказываться на их общей физической

кондиции и здоровье. Также это может сказаться на распространенности и характере ЯБ. В регионе Узбекистана мы также наблюдаем региональные, этнические и возрастные особенности в структуре патологии желудка и пищевода [72,С.103-104;21,С.57-63]. В свете того, что эти заболевания остаются актуальной проблемой в некоторых регионах, важно изучить роль семейной предрасположенности к ЯБ, включая детский возраст, на этапе формирования патологии у большинства взрослых [56,С.45-68;24,С.40-44;31,С.74-75].

Заболевания органов пищеварения у детей занимают важное положение как по распространенности, так и по серьезности клинических симптомов. Несколько исследований указывают на увеличение случаев гастродуоденальных заболеваний среди детей в настоящее время, и наблюдается отсутствие явной тенденции к их снижению. Следовательно, требуется дальнейшее изучение вопросов разработки мероприятий по сокращению распространенности этих заболеваний. Важно отметить, что начало гастродуоденальных заболеваний у взрослых может быть связано с детским возрастом [39,С.21;28,С.229-234].

В последние годы было установлено, что метеотропные реакции широко распространены среди детей и подростков, особенно у тех, у кого имеются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Однако информация о влиянии погодных условий и сезона года на заболеваемость желудочно-кишечных заболеваний различается в разных регионах и исследованиях [33,С.13-17;40,С.77].

Исследования, проведенные в 2022 году Закировой Б. и соавторами, указывают на влияние климатических и географических факторов на заболеваемость детей в Самаркандском оазисе, расположенном вдоль реки Зарафшан. Этот регион характеризуется наличием орошаемых полей хлопчатника, овощных культур, садов и виноградников. Однако значительная часть территории находится к западу от Зарафшанской долины и также оказывает свое влияние на климатические условия в регионе Самарканд.

Исследование показало прямое влияние климатических и географических факторов на заболеваемость детей. Более половины детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы реагируют на резкие изменения погоды. Считается, что погодные факторы могут снижать сопротивляемость детского организма, его адаптационные способности и способствовать развитию более серьезных и продолжительных обострений заболеваний [29,С.54;118,С.57-59;36,С.14-17].

Изучение академических исследований, посвященных состоянию здоровья школьников в образовательных учреждениях, позволяет выявить тревожные тенденции, свидетельствующие о возрастающей проблеме их общего благополучия. Несомненно, существуют различные факторы, оказывающие негативное влияние на здоровье школьников. Среди них можно выделить биологические, экологические, социальные, медицинские и образовательные факторы. Важно отметить, что число физически здоровых детей в школах сокращается с каждым годом, что является тревожным сигналом [118,С.57-59;45,С.40-49]

Одной из основных причин увеличения гастроэнтерологических заболеваний среди школьников является неправильное питание, исследования также указывают на связь с неблагоприятными привычками, такими как курение и употребление алкоголя, которые могут способствовать увеличению гастроэнтерологических заболеваний у детей и подростков. Психоэмоциональные нагрузки и стрессы также существенно влияют на здоровье детей, и эти факторы становятся все более распространенными в современном обществе. Кроме того, неблагоприятная экологическая обстановка и санитарно-гигиенические условия влияют на здоровье школьников, особенно в регионах с высоким уровнем загрязнения [122,С.49-53;46,С.5].

Тем не менее, для полного понимания влияния окружающей среды и социальных факторов на развитие хронических заболеваний пищеварительной системы у молодежи требуются дополнительные

исследования. Разнообразные аспекты, такие как загрязнение атмосферы, качество воды для питья, воздействие радиации и другие факторы, могут оказывать сложное воздействие на разные органы и системы организма. Это может привести к изменениям в нервно-вегетативной системе и нарушениям психоэмоционального состояния у детей и подростков, особенно в период активного роста и развития организма [18,С.43-59;47,С.49-55].

В современных условиях наблюдается неблагоприятная динамика состояния здоровья школьников, связанная с множеством факторов риска, включающих эпидемиологические, биологические, социально-медицинские, экологические, медико-организационные и медико-педагогические аспекты. В процессе обучения с первого по восьмой класс наблюдается снижение числа здоровых детей в четыре раза, причем одной из причин являются хронические заболевания пищеварительной системы [3,С.26-33;51,С.208-209].

Дисбаланс в питании представляет собой существенный патогенетический фактор, способствующий развитию гастроэнтерологических патологий среди детей и подростков. Недостаток полезных пищевых компонентов в рационе, таких как витамины, минералы и пищевые волокна, а также чрезмерное потребление жирных, высококалорийных и обработанных продуктов может привести к нарушению функций желудочно-кишечного тракта [59,С.54-82;53,С.153-159].

Пагубные привычки, такие как курение и употребление алкоголя, оказывают разрушительное воздействие на пищеварительную систему. Курение может вызывать раздражение слизистой оболочки, ухудшение кровоснабжения органов ЖКТ и повышение риска развития язвы желудка и в последствии рака желудка [98,С.119-125;54,С.156].

Неблагоприятные санитарно-гигиенические условия проживания, такие как низкое качество питьевой воды и недостаточная гигиена, могут способствовать заражению патогенными микроорганизмами и развитию инфекционных заболеваний, таких как гастроэнтериты и паразитарные инфекции [74,С.392-394;62,С.39-44].

Множество исследований, проведенных в различных регионах мира, свидетельствуют о высокой распространенности хронических заболеваний органов пищеварения. В связи с этим, в Узбекистане были проведены исследования, которые отражают результаты эпидемиологических исследований среди детей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта [105,С.40-44;64,С.26-30].

Например, в ходе изучения распространенности и структуры неинфекционных заболеваний органов пищеварения среди 1019 детей дошкольного и школьного возраста в Ташкентском регионе были получены следующие результаты:

- Дискинезия желчевыводящих путей была выявлена у 37, 3% детей.
- Хронический гастродуоденит был обнаружен у 23, 5% детей.
- Хронический холецистит был диагностирован у 11, 7% детей.
- Хронический гепатит был выявлен у 5, 9% детей.
- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 2% детей.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных регионах Узбекистана, показали примерно одинаковую распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) среди детей. Например:

- В Ташкенте распространенность Hр составила 7, 12%.
- В Самаркандской области - 6, 04%.
- В Сырдарьинской области - 6, 04%.
- В Ташкентской области - 5, 8%.
- В Республике Каракалпакстан - в среднем 5, 9%.

Также отмечается ежегодный прирост в частоте гастритов и гастродуоденитов среди детей в размере 2, 65% [10,С.23-28;49,С.20-40].

Однако мы не нашли в доступной нам литературе данные об исследованиях в городе Бухаре, касающиеся распространенности Hр-ассоциированных заболеваний органов гастродуоденальной зоны у детей.

Также в Узбекистане не были исследованы эпидемиологические, клинические и этнические особенности этой патологии, а также вопросы ранней диагностики, диспансеризации и принципы рациональной терапии с учетом возрастных особенностей [2,С.125;47,С.49-55].

Гиподинамия также влияет на увеличении риска нарушения функций пищеварительной системы у подростков, так как недостаток физической активности может привести к дисбалансу работы ЖКТ и других органов. Кроме того, многие медикаменты могут иметь негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт, что увеличивает вероятность развития заболеваний [85,С.98-100;64,С.26-30].

В конце 20 века в Чувашской Республике провели исследование, где наблюдался существенный рост заболеваемости желудочно-кишечного тракта среди детей, причем уровень этой заболеваемости увеличился в 3 раза за семь лет (с 80,4 до 242,3%). Несколько исследователей подтверждают эту тенденцию, отмечая при этом различия в проявлениях и течении этих заболеваний в разных регионах России. Заслуживает внимания тот факт, что болезни, связанные с пищеварительной системой, начинают проявляться уже в детском возрасте и часто становятся хроническими, оказывая существенное воздействие на качество жизни детей и, иногда, даже приводя к инвалидизации на ранних этапах их жизни. Среди них чаще всего встречаются гастрит, гастродуоденит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [42,С.81-84;65,С.5].

Из-за своей широкой распространенности *H. pylori* остается сложной всемирной медицинской проблемой. Распространенность варьируется во всем мире и зависит от экономики каждой страны, пола пациента, этнического происхождения и социально-экономических условий населения. В развитых странах распространенность *H. pylori* колеблется от 25% до 50%, тогда как в развивающихся странах она увеличивается до 90%. В странах Ближнего Востока распространенность среди взрослого населения находится в диапазоне 70%–90%. Поэтому понимание эпидемиологии инфекции *H. pylori*

с точки зрения географического распределения и социально-демографических характеристик необходимо для разработки эффективных мер общественного здравоохранения и предотвращения распространения инфекции, вызываемой этой бактерией [55,С.373-379].

Исходя из этого, исследование показателей распространенности и факторов риска гастроэнтерологической патологии среди школьников имеет важное значение для разработки и реализации профилактических и лечебных мероприятий на ранних стадиях развития данных заболеваний и предотвращения возможных осложнений.

§1.2. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка: нормальные процессы и их нарушения при патологии

Дифференциация клеток является цитологической основой индивидуального развития. В ходе развития клетки одного и того же происхождения постепенно дифференцируются на разных уровнях, давая начало клеточным популяциям с разными морфологическими структурами и функциональными характеристиками, тем самым создавая ткани и органы, необходимые для многоклеточной жизни. Феномен отклонения клеток от нормальных состояний терминальной дифференциации для приобретения других фенотипов клеток или тканей в ответ на экологический и генетический токсический стресс известен как пластичность клеток [75,С.542-545;69,С.237].

Желудок, как один из органов с самой высокой степенью самообновления в организме, демонстрирует значительную пластичность клеток. Дифференцированные зрелые клетки могут быть перепрограммированы в другую зрелую клетку в качестве резервной стволовой клетки для замены утраченных клеток. Эта пластичность подразумевает, что эпителиальные клетки желудка могут проходить циклы дифференциации и дедифференциации, тем самым увеличивая риск накопления мутаций, склонных к раку [22,С.62-62;73,С.133-136].

Нормальное развитие и дифференциация эпителиальных клеток желудка представляет собой сложный и динамичный биологический процесс, включающий несколько стадий дифференциации и регуляторных механизмов. Первоначально предшественники эпителиальных клеток желудка происходят из области передней кишки энтодермы, где мультипотентные клетки-предшественники регулируются основными факторами транскрипции, такими как FoxA, Gata, Sox17 и Mixl1, которые играют решающую роль в пролиферации и выживании клеток-предшественников передней кишки [7,С.93-98;80,С.55-57;81;С.211].

Молекулярные маркеры созревания эпителиальных клеток желудка относятся к генам или белкам, которые могут отражать состояние и тип дифференциации, а также конкретные физиологические роли эпителиальных клеток желудка. Их присутствие и активность обычно связаны с клетками, которые завершили процесс дифференциации, зрелым статусом и нормальным поддержанием желудочной функции [128,С.267-269;82,С.1-12;83,С.5].

В процессе развития и созревания слизистой оболочки желудка терминальная дифференцировка может прерываться из-за влияния различных факторов. Потенциал пролиферации эпителиальных клеток желудка и пластичность фенотипа реактивируются одновременно. Через трансдифференциацию (клетки пересекают пути дифференцировки из одного зрелого состояния в другое), дедифференциацию (обратную линию) и заблокированную дифференцировку фенотип эпителиальных клеток желудка перестраивается [52,С.247-248;84,С.125;87,С.69-73].

Энтероэндокринные клетки — это эпителиальные клетки кишечника, которые реагируют на содержимое кишечника, секретируя гормоны, включая инкретины GLP-1 и GIP, которые регулируют множество физиологических процессов. Выделение гормонов контролируется с помощью белков, чувствительных к метаболитам. Низкая экспрессия, межвидовые различия и существование множества подтипов энтероэндокринных клеток создали проблемы для изучения этих сенсоров [17,С.17;91,С.62;92,С.42].

Энтероэндокринные клетки электрически возбудимы и контролируют секрецию гормонов посредством повышения внутриклеточного кальция. Уровни кальция контролируются посредством рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), а также статусом питательных веществ, регулирующих активность АТФ-чувствительных калиевых каналов. Их продукты могут передавать сигналы локальным нейронам, потенциально через диффузию или через синаптические взаимодействия (называемые нейроподами) с близлежащими нейронами и другим энтероэндокринными клетками [19,С.52-57;93,С.10].

Апоптоз, противоположный клеточной пролиферации, является важным аспектом регенерации слизистой оболочки желудка. Апоптоз включает запрограммированную клеточную смерть, которая регулируется различными сигнальными путями [121,С.29-31].

Воспалительные клетки, такие как макрофаги и лейкоциты, могут продуцировать различные цитокины, которые влияют на клеточное деление, миграцию и дифференциацию клеток слизистой оболочки. Окружающая среда также может влиять на процесс регенерации слизистой оболочки желудка. Например, кровоток и доставка кислорода и питательных веществ к тканям играют важную роль в поддержании здоровья и регенерации клеток [261,С.40-43].

Важно отметить, что регенерация слизистой оболочки желудка является сложным и многосторонним процессом, и на данный момент еще не полностью понятны все факторы, влияющие на него. Исследования в этой области продолжаются, и новые открытия могут привести к более глубокому пониманию механизмов регенерации слизистой оболочки желудка и разработке новых подходов к ее стимуляции и улучшению заживления язв и других повреждений [124,С.59-61].

Расположенный между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой, бобовидный желудок является важнейшей частью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Этот мышечный полый орган выполняет три основные функции

во время пищеварения: действует как резервуар для съеденной пищи и газов; механически и химически разрушает твердые куски пищи до усвояемого размера с помощью перистальтических движений мышц и желудочного сока; высвобождает химус в кишечник для дальнейшего переваривания и надлежащего всасывания. Для выполнения этих трех задач желудок разделен на три области, а именно дно, тело и антральную часть. Размеры каждой области желудка варьируются в зависимости от возраста и пола каждого человека, а промежуточные переходные зоны между ними характеризуются смесью региональных характеристик стенки [38,С.218-224].

Подобно большинству органов желудочно-кишечного тракта, стенка желудка представляет собой сложную четырехслойную структуру. От просвета до внешней стороны она состоит из слизистой оболочки, подслизистой оболочки, мышечной оболочки и серозной оболочки, причем каждый слой имеет свою собственную микроструктуру [68,С.70-73].

Слизистая оболочка включает желудочные железы, собственную пластинку и мышечную оболочку слизистой оболочки и имеет характерные складки. При приеме пищи объем желудка увеличивается, и эти складки, так называемые морщины, уплощаются. Толстая коллагеновая сеть подслизистой оболочки свободно соединяет слизистую оболочку и мышечную оболочку, обеспечивая широкое независимое движение двух соседних слоев [130,С.310].

Мышечная оболочка состоит из двух-трех переплетенных мышечных слоев, каждый из которых состоит из прочно выровненных мышечных пучков, разделенных коллагеновыми листами. В то время как мышечные пучки двух основных слоев ориентированы продольно и по окружности (параллельно и перпендикулярно кривизне желудка), большинство гладкомышечных клеток (ГМК) самого внутреннего, косого мышечного слоя выровнены под углом 45° к двум основным слоям. Сероза, состоящая из коллагеновой сети и мезотелия, покрывает желудок и отвечает за снижение трения с другими органами брюшной полости [70,С.300; 130,С.12-15].

Анализ микроструктуры проиллюстрировал ориентацию, дисперсию и плотность волокон коллагена и эластина. Поскольку микроструктура, по-видимому, играет важную роль в биомеханике желудка, модель, включающая структуру волокон, такую как модель Хольцапфеля, армированная волокнами, по-видимому, лучше всего подходит для описания поведения материала стенки желудка. Будущие исследования должны дополнить эти результаты расширенным набором образцов в моделях человека [96,С.244].

Реакция желудочной ткани на нагрузку зависит от ее микроструктуры. Желудок представляет собой слоистую ткань со сложной микроструктурой, включающей, изнутри наружу, слизистый слой, подслизистый слой, мышечный слой (с тремя ориентациями: косой, кольцевой и продольной) и серозный слой [197,С.87-90].

В ходе продолжительного хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) нарушается нормальный процесс дифференцировки клеток. Когда эпителиальные клетки желудка начинают экспрессировать транскрипционный фактор CDX2, характерный для кишечного эпителия, это приводит к развитию кишечной метаплазии [90,С. 35-58].

Микроструктура свиного желудка количественно изучалась с использованием гистологического окрашивания соединительной ткани. Бауэр и др. (2019) проанализировали три свиных желудка (четыре половины, разделенные на 25 прямоугольных образцов), предоставив картографию толщины каждого слоя, состав мышечного слоя и ориентацию мышечных волокон в мышечном слое. Недавние работы устанавливают углубленный качественный анализ желудка с использованием другого окрашивания, показывающего коллагеновые и мышечные волокна [127,С.136-141].

Хронический атрофический гастрит считается предвестником рака желудка, который является пятым по распространенности раком в мире и несет третью по величине смертность от рака в мире. Этот агрессивный рак

проявляется поздно в большинстве стран, где нет программы скрининга, и приводит к многочисленным смертям из-за поздней диагностики [32,С.90-92].

Распространенными этиологиями этого предракового поражения являются *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и аутоиммунный гастрит. Хроническое воспаление приводит к потере слизистой оболочки желудка, что приводит к образованию кислотно-дефицитной среды, которая, как предполагается, является ранним предшественником дистального рака желудка. *H. pylori* — микроаэрофильный грамотрицательный бактериальный патоген. Его роль была связана не только с атрофическим гастритом, но и с пептической язвой, аденокарциномой желудка и лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT). Крайне важно выявить предраковые поражения, определив тех, кто находится в группе риска. Также крайне важно проводить последующее наблюдение с помощью эндоскопии и, при необходимости, эндоскопического вмешательства, чтобы избежать обширной резекционной операции при раке желудка на поздней стадии [61,С.249].

§1.3. Этиопатогенетические механизмы возникновения гастродуоденальных заболеваний у подростков

Исследования, посвященные хроническим воспалительным заболеваниям верхнего отдела пищеварительного тракта у детей, позволяют утверждать, что многие исследователи приходят к выводу о схожести причин и механизмов развития этих заболеваний. Независимо от того, рассматривается ли хронический гастродуоденит (ХГД) или язвенная болезнь (ЯБ), многие факторы в их возникновении остаются аналогичными [60,С.211].

Исследователи из Швеции впервые обнаружили *H. pylori* в культуре слизистой оболочки желудка человека. Около 60% людей на планете имеют инфекции *H. pylori*. Дегенерация клеток, некроз и воспалительная инфильтрация клеток могут быть вызваны воспалением и иммунологическим ответом, вызванным инфекцией *H. pylori*, и в сыворотке можно обнаружить специфические антитела [30,С.12-15].

TLR1 в основном локализуется на клеточной поверхности, проявляя повышенную экспрессию на иммунных клетках, включая макрофаги и дендритные клетки. Он часто образует гетеродимер с TLR2, совместно участвуя в иммунных реакциях. Ген FCGR2A, который классифицируется как рецептор с низким сродством к иммуноглобулину G (IgG). Этот рецептор преимущественно экспрессируется в различных клетках иммунной системы, включая В-клетки, НК-клетки, макрофаги и дендритные клетки. Оба гена имеют значительную связь с инфекцией *Helicobacter pylori*. *H. pylori* тесно связана с гастритом, язвенной болезнью, раком желудка и другими заболеваниями, и *H. pylori* была включена в список класса канцерогенов Всемирной организацией здравоохранения [48,С.17-19].

Клинический анализ детей, страдающих холецистохолангитами, часто выявляет признаки ХГД у большого числа из них [59,С.54-82].

Исследования различных желудочно-кишечных заболеваний в последнее время привлекли интерес медицинского сообщества. Согласно недавнему исследованию, желудочно-кишечные, печеночные и поджелудочные заболевания составляют значительную часть расходов на здравоохранение в Соединенных Штатах, обходясь стране в миллиарды долларов ежегодно, и серьезно ухудшают как качество жизни людей, так и экономику страны [50,С.25-30].

Поэтому важно понимать причины и профилактику желудочно-кишечных расстройств. В последнее время были проведены многочисленные исследования причин и профилактических элементов желудочно-кишечных заболеваний. Примерами являются исследования диеты, курения, потребления алкоголя, приема пищеварительных ферментов, и приема антиоксидантов. Связь между низким уровнем образования (ЕА) и повышенным риском заболеваний печени была четко показана в исследовании с участием 11 107 итальянских участников, что подчеркивает важность ЕА для здоровья человека. Более низкий уровень образования был связан с повышенной вероятностью развития рака пищевода, желудка, толстой кишки и других

видов рака, согласно 8,2-летнему последующему исследованию. Кроме того, метаанализ 16 перспективных исследований выявил значительную корреляцию между более высоким уровнем интеллекта (IQ) и снижением смертности. Однако полное понимание биологических механизмов этой связи потребует дальнейших исследований. Изучение связи между интеллектом и последствиями для здоровья давно возбуждало любопытство исследователей [106,С.154].

Примерно у 10% пациентов, обращающихся с болью в верхней части живота в учреждения первичной медицинской помощи, причиной симптомов является язвенная болезнь. Основными причинами язвенной болезни являются инфекция *Helicobacter pylori*, которая поражает примерно 42% пациентов с язвенной болезнью, и прием аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые являются этиологическими факторами примерно у 36% людей с язвенной болезнью. Осложнения язвенной болезни включают кровотечение (73% пациентов), перфорацию (9% пациентов) и непроходимость привратника (3% пациентов). Ежегодно в США от язвенной болезни умирает 10 000 человек. Эндоскопия окончательно диагностирует язвенную болезнь. Блокаторы кислоты, такие как омепразол, могут излечить пептические язвы примерно у 80–100 % пациентов в течение 4 недель, но язвы желудка размером более 2 см могут потребовать 8 недель лечения. Эрадикация *H. pylori* снижает частоту рецидивов пептических язв примерно с 50–60 % до 0–2 %. Прекращение приема НПВП излечивает 95 % язв, выявленных при эндоскопии, и снижает частоту рецидивов с 40 % до 9 %. Если прекращение приема НПВП нежелательно, смена НПВП (например, с кеторолака на ибупрофен), добавление ингибитора протонной помпы, такого как омепразол или лансопрозол, и эрадикация *H. pylori* с помощью лечения, такого как висмут, метронидазол и тетрациклин в сочетании с омепразолом, может снизить частоту рецидивов [58,С.271-273].

Понимание сложных взаимодействий между *H. pylori* и желудочной микробиотой полезно для разработки новых профилактических и

терапевтических стратегий, которые в конечном итоге улучшат прогноз для пациентов с язвенной болезнью. Исследование последних лет по изучению микробиоты при язвенной болезни является важным шагом в этой области исследований и прокладывает путь для будущих исследований, которые могут изменить наш подход к лечению язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [76,С.32-122].

Взаимодействие между *H. pylori* и иммунными клетками в слизистой оболочке желудка играет ключевую роль в патогенезе заболеваний, связанных с *H. pylori*. После заражения *H. pylori* наблюдается увеличение макрофагов слизистой оболочки желудка, которые связаны с прогрессированием гастрита. *H. pylori* вызывает поляризацию макрофагов, высвобождает цитокины, активные формы кислорода и оксид азота (NO), чтобы способствовать воспалительной реакции и устранить *H. pylori*. Между тем, *H. pylori* разработала механизмы уклонения от иммунного ответа хозяина для поддержания персистирующей инфекции, включая вмешательство в фагоцитоз макрофагов и презентацию антигена, а также индукцию апоптоза макрофагов. Следовательно, взаимодействие между *H. pylori* и макрофагами может существенно влиять на прогрессирование, патогенез и разрешение инфекции *H. pylori*. Более того, макрофаги становятся потенциальными терапевтическими целями для гастрита, связанного с *H. pylori*. Поэтому выяснение участия макрофагов в инфекции *H. pylori* может предоставить новые знания о патогенезе, прогрессировании и лечении заболеваний, связанных с *H. pylori* [80,С. 55-57].

Понимание факторов, влияющих на развитие и ход хронических заболеваний верхнего пищеварительного тракта у детей, имеет важное значение для разработки стратегий предупреждения и лечения этих заболеваний. Наследственность, психоэмоциональные стрессы и другие экзогенные факторы играют роль в возникновении и прогрессировании этих заболеваний. Тщательное наблюдение за детьми и своевременное

вмешательство могут помочь снизить распространенность и тяжесть этих заболеваний среди детей.

Исследования показали, что инфекция *H. pylori* может снижать микробное разнообразие и способствовать экспрессии специфических факторов вирулентности, которые способствуют развитию желудочных заболеваний. Однако результаты также предполагают, что роль *H. pylori* в развитии язвы двенадцатиперстной кишки может быть менее выраженной, поскольку у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки наблюдается микробное разнообразие, аналогичное таковому у здоровых людей. Это указывает на то, что другие факторы, такие как факторы окружающей среды и образа жизни, также могут способствовать патогенезу язвы двенадцатиперстной кишки [135,Р.28-38].

Однако отличительный механизм, с помощью которого *H. pylori* избегает фагоцитоза, позволяет ему колонизировать желудок и еще больше усугублять предраковую патологию желудка. *H. pylori* усугубляет воспаление желудка, способствуя окислительному стрессу, сопротивляясь фагоцитозу макрофагов и вызывая поляризацию макрофагов М1. Макрофаги М2 способствуют пролиферации, инвазии и миграции клеток рака желудка. Были выявлены различные молекулярные механизмы, управляющие функцией макрофагов в патогенезе инфекции *H. Pylori* [35,С.122-126].

Язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки являются желудочно-кишечными проблемами, которые возникают в результате нарушения целостности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки соответственно. Эти состояния часто связаны с инфекциями *H. pylori*, которые играют ключевую роль в изменении желудочной среды. *H. pylori*, бактерия, способная выживать в кислой среде желудка, является общепризнанным фактором риска язвенной болезни, хронического гастрита и рака желудка [138,Р.303-310].

Влияние *H. pylori* на микробиоту желудка и ее вклад в развитие язвы все чаще исследуется. Баланс микробиоты желудка имеет решающее значение для

поддержания здоровья желудка, поскольку микробиота желудка участвует в метаболизме белков, синтезе витаминов и иммунной защите. Дисбактериоз или дисбаланс микробиоты, который также может быть вызван инфекцией *H. pylori*, может нарушить эти функции и способствовать воспалительным реакциям, тем самым способствуя развитию язвенных заболеваний [146,Р.1015-1021]. Ученые предоставили ценную информацию о роли *H. pylori* в изменении состава микробиоты желудка, используя метагеномное секвенирование для анализа образцов слизистой оболочки у пациентов с ГУ и ЯД и здоровых лиц. Эти результаты подчеркивают необходимость понимания сложных взаимодействий между *H. pylori* и микробиотой желудка для разработки целевых вмешательств при язвенных заболеваниях [153,Р.61-131].

Однако пути реализации наследственной предрасположенности к гастродуоденальной патологии от родителей к детям до конца не ясны. Важно отметить, что понимание роли наследственности, нарушений сбалансированности факторов и иммунологических аспектов в развитии этих заболеваний является ключевым для более эффективной профилактики и лечения у детей [1,С.6-10].

Гастрин — это пептидный гормон, который в случае пониженной секреции кислоты или повышенного рН в желудке запускает секрецию желудочной кислоты париетальными клетками посредством активации энтерохромаффиноподобных клеток. Гастрин высвобождается из антральных G-клеток, стимулируя клетки через рецепторы гастрин/холецистокинина, ускоряя высвобождение гистамина. Затем гистамин стимулирует париетальные клетки к выработке кислоты. В нормальных условиях гастрин участвует в регуляции отрицательной обратной связи, которая включает в себя кислотно-индуцированное высвобождение соматостатина из антральных D-клеток [8,С.26-33].

Примерно у 10–20 % людей с инфекцией *H. pylori* развивается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка, а около 80 % случаев рака желудка некардиального типа вызваны *H. pylori*. В 1994 году консенсусная

группа Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака отнесла *H. pylori* к канцерогенным организмам группы. Хотя схемы лечения антибиотиками для лечения инфекции *H. pylori* доступны, заболевание, связанное с *H. pylori*, остается социально-экономическим бременем и серьезной проблемой для здоровья. В 2018 году *H. pylori* была основной причиной рака в 37% (810 000 случаев) новых случаев рака, связанных с инфекцией, что делает ее самой распространенной канцерогенной инфекцией в мире. Терапия эрадикацией *H. pylori* снижает риск рака желудка примерно на 34% [9,С.58-63].

В современных исследованиях широко исследуется влияние инфекционных факторов на развитие хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Открытие бактерии *Hp* в антральном отделе желудка у пациентов с хроническим активным гастритом, ранее неизвестной, привело к теории о важности этой бактерии в патогенезе хронических гастродуоденальных заболеваний. Эта теория получила подтверждение в результате многочисленных исследований [27,С.276].

Этот эксперимент был повторен другими исследователями с аналогичными результатами. Можно предполагать, что в группе экспериментаторов не было лиц, у которых были бы генетические предпосылки к развитию именно ЯБ, а не гастрита [39,С.21].

По оценкам, около 50% населения мира инфицированы *H. pylori*, но распространенность сильно различается между странами и среди групп населения в пределах одной страны. *Helicobacter pylori* является одной из самых распространенных инфекций у людей, поражая 30–40% людей, живущих в развитых и 80–90% людей, живущих в развивающихся странах. Распространенность *H. pylori* в Африке может достигать 80%, а инфекция приобретается в детстве. Систематический обзор с метаанализом, проведенный Нооi et al., показал, что Африка имеет самый высокий уровень инфицирования *H. pylori* с распространенностью 70,1%, за ней следуют

Южная Америка и Западная Азия с распространенностью 69,4% и 66,6% соответственно [177,Р.26-36].

H. pylori может использовать несколько механизмов для регуляции желудочной микроэкологии. Снижая экспрессию протонных насосов, *H. pylori* может подавлять секрецию желудочной кислоты, тем самым изменяя кислую среду и создавая надлежащие условия для колонизации других микроорганизмов. Кроме того, *H. pylori* может вызывать выработку цитокинов и антимикробных пептидов, что приводит к хроническому гастриту и ингибированию других местных микробов [43,С.131-138].

Развитие толерантности к другим бактериям, опосредованной регуляторными Т-клетками, и подавление ответа Т-клеток, вызванное *H. pylori*, также, вероятно, влияет на других микробных членов. В частности, *H. pylori* изменяет иммунные реакции и манипулирует врожденной иммунной системой, оказывая долгосрочное воздействие, включая взаимодействие с рецепторами распознавания образов и, таким образом, запуск активации консервативных сигнальных каскадов, таких как опосредованные ядерным фактором κB (NF- κB), митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) и сигнальными путями, зависимыми от каспазы [16,С.63-66]. Более того, *H. pylori* может изменять рацион питания и образ жизни хозяина, что является важным фактором влияния в микроэкосистеме. [68,С.70-73].

Хотя когда-то желудок считался стерильным, он стал прекрасным примером для иллюстрации патологий, вызванных бактериями, с момента первого открытия *H. pylori* Уорреном и Маршаллом в 1983 году. Как одна из наиболее изученных бактерий, *H. pylori* эволюционировала вместе с людьми на протяжении тысяч лет и заразила примерно половину населения мира. Общеизвестно, что инфекция *H. pylori* может вызывать бессимптомный гастрит у большинства людей, и примерно у 10% инфицированных людей развиваются пептические язвы, атрофический гастрит, рак желудка или лимфоидные опухоли, связанные со слизистой оболочкой [123,С.233].

Было доказано, что искоренение *H. pylori* эффективно снижает риск рака желудка у людей, инфицированных *H. pylori*. С развитием технологий секвенирования накапливаются доказательства того, что инфекция *H. pylori* может изменить структуру микробиоты ЖКТ у людей и животных, поскольку она связывает ЖКТ через желудочно-оральный, орально-оральный и фекально-оральный пути передачи. Однако все еще ведутся споры о том, можно ли обратить такие изменения вспять путем эрадикации *H. pylori*. Более того, было высказано несколько опасений относительно эрадикационной терапии на основе антибиотиков, включая распространенность устойчивости к антибиотикам и нарушения в микробиоте кишечника после эрадикации *H. pylori* [150,С.122-403].

Для профилактики заболеваний, связанных с *H. pylori*, были рекомендованы стратегии «тестируй и лечи». Достижения в области технологий высокопроизводительного секвенирования расширили наше понимание сложной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ее роли в поддержании гомеостаза хозяина. В последнее время все больше исследований указывают на то, что колонизация *H. pylori* вызывает резкие изменения в микробиоте желудка с преобладанием *H. pylori* и снижением микробного разнообразия [164,С.305-310]. Дисбиоз микробиома кишечника также наблюдался после заражения *H. pylori*, что может играть роль в развитии колоректального рака. Однако существует обеспокоенность относительно воздействия антибиотиков на микробиоту кишечника во время эрадикации *H. pylori* [113,С.543-550].

У детей возникают воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, которые часто имеют аллергическую природу. Эти изменения связаны с механизмами, зависящими от иммуноглобулина Е (IgE), и обычно проявляются в виде диффузных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, часто обнаруживается инфекция, вызванная бактерией *Helicobacter pylori* (*Hp*), в области антрального отдела желудка [94,С.34-40].

Исследования свидетельствуют о существенном увеличении числа клеток, отвечающих за иммунный ответ в тканях, а также о повышении активности плазмоцитов, которые вырабатывают IgE. Эти данные подчеркивают важность учета патологических изменений при разработке системы медицинского наблюдения за детьми, страдающими хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [146,С.1015-1021].

Учитывая, что ремиссия, вызванная инфекцией *Helicobacter pylori* (Hр), является отсутствующей, настоятельно рекомендуется проводить индивидуальное диспансерное наблюдение с регулярными осмотрами у педиатра-гастроэнтеролога. Родителям также следует обратить внимание на важность соблюдения рекомендаций врача и ознакомиться с потенциальными негативными последствиями хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта [169,С.1427-1434].

Чтобы углубить наше понимание роли *H. pylori* в язвенных заболеваниях, будущие исследования должны быть сосредоточены на следующих областях: Проведение исследований с более крупными, более разнообразными популяциями для подтверждения результатов и улучшения обобщаемости результатов; Были проведены подробные оценки факторов питания, образа жизни и окружающей среды для лучшего понимания их взаимодействия с *H. pylori* и микробиотой; Были проведены лонгитюдные исследования для установления причинно-следственных связей между инфекцией *H. pylori*, изменениями микробиоты и развитием язвы; Изучение целевых вмешательств, таких как диетические изменения и пробиотическая терапия, для модуляции микробиоты и улучшения результатов лечения язвы. Устранение этих пробелов в исследованиях улучшит наше понимание вклада *H. pylori* в патогенез язвы и позволит разработать эффективные стратегии профилактики и лечения [92, С.42].

§1.4. Клинико-диагностические особенности гастродуоденальных заболеваний у подростков

В настоящее время диагностическая стратегия при хроническом гастрите (ХГ) направлена не только на фиксацию наличия воспаления слизистой оболочки желудка, но и на стратификацию риска рака желудка (РЖ) у конкретного пациента. Современный классификационный подход с определением стадии гастрита определяет необходимость, мероприятия и частоту динамического наблюдения за пациентом. Однако такое отношение к пациенту, страдающему ХГ, было далеко не всегда [144,С.279-291].

Диспепсия — это комплекс симптомов, относящихся к гастродуоденальной области желудочно-кишечного тракта, включающий боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения после приема пищи или раннее насыщение. Примерно 80% людей с диспепсией не имеют структурного объяснения своих симптомов и страдают функциональной диспепсией. Функциональная диспепсия поражает до 16% в остальном здоровых людей в общей популяции. Факторы риска включают психологическую коморбидность, острый гастроэнтерит, женский пол, курение, использование нестероидных противовоспалительных препаратов и инфекцию *Helicobacter pylori* [121,С.29-31].

Язвенная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний желудка. Несмотря на значительные улучшения в лечении язвенной болезни, она остается серьезным заболеванием с высокой частотой неотложных состояний. Сопутствующие заболевания влияют на смертность у пациентов с язвенной болезнью, а хроническая болезнь почек (ХБП) является плохим прогностическим фактором. Частота язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки выше у пациентов с ХБП, чем у пациентов без ХБП. Среди пациентов с язвенной болезнью желудочно-кишечное кровотечение чаще встречается у пациентов с ХБП. Пациенты с ХБП имеют худшие результаты, чем общая популяция, когда у них развивается

желудочно-кишечное кровотечение, связанное с язвенной болезнью. Поэтому лечение кровоточащих язв у пациентов с ХБП очень важно [55, С.373-379].

Синдром хронической тошноты и рвоты (СХТР) и гастропарез являются изнурительными расстройствами, которые трудно диагностировать и лечить. Общая глобальная распространенность составляет ~ 1%. Хотя они различаются по наличию или отсутствию задержки опорожнения желудка, это различие является спорным, поскольку опорожнение желудка меняется с течением времени, слабо коррелирует с симптомами и может не отражать основной механизм заболевания. Может использоваться обобщающий термин синдромы тошноты и рвоты. Кроме того, СХТР пересекается с функциональной диспепсией, разделяя общие патофизиологические признаки, включая нервно-мышечную дисфункцию и нарушение регуляции кишечника и мозга [124,С.59-61].

Пациенты с СХТР имеют непропорционально высокое использование здравоохранения. Факторы, способствующие этому, включают сложные диагностические пути, высокие показатели госпитализации, методы проб и ошибок, внедрение нутритивной поддержки и инвазивных методов лечения. Когда возникает диагностическая неопределенность, это обычно приводит к «процессу исключения», который может занять несколько лет, после чего пациенты по-прежнему часто сталкиваются с высокими показателями повторных подтверждающих тестов на практике. Такие тесты часто не способствуют дальнейшему лечению, но влекут за собой дополнительные расходы [141,Р.211].

Существуют многочисленные научные доказательства активной роли коллагена как в нормальных, так и в патологических процессах. Эта активность может проявляться как в изменениях биохимических параметров метаболизма коллагена, так и в структурных изменениях. Коллагеновые гастроэнтериты — редкие заболевания неизвестной этиологии, диагностируемые гистологически по выраженному субэпителиальному отложению коллагеновых полос толще 10 мкм в собственной пластинке с

мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Коллагеновый гастрит (КГ) делится на два фенотипа — детский и взрослый. До недавнего времени считалось, что детский КГ ограничивается желудком, проявляясь болью в животе и анемией с ограниченным вовлечением толстой кишки. В то время как взрослый КГ часто связан с вовлечением тонкого и/или толстого кишечника, проявляясь хронической некровянистой диареей и потерей веса. В настоящее время признано, что взрослый и детский КГ следует считать схожим заболеванием в непрерывном спектре. Имеются ограниченные сообщения о случаях у детей с диагнозом КГ с сопутствующим коллагенозным дуоденитом (КД) и/или коллагенозным колитом (КК). Не существует общепринятых терапевтических стандартов для лечения таких пациентов [145,Р.83-280].

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — одна из самых распространенных инфекций в мире, поражающая почти половину населения мира. У детей, страдающих хроническими болями в животе, распространенность инфекции *H. pylori* колеблется от 10% до 50%. Рецидивирующая боль в животе, часто считающаяся функциональной, является частой жалобой среди пациентов детского возраста. Однако растущая доступность современных диагностических инструментов, таких как эндоскопия верхнего и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, тесты на *Helicobacter pylori* и УЗИ брюшной полости, выявила множество органических причин, включая инфекцию *Helicobacter pylori*, распространенность которой у детей остается неясной [205, Р.311-320].

Ранняя и точная диагностика важна для успешного лечения и предотвращения осложнений от персистирующей инфекции *H. pylori*. Для диагностики инфекции *H. pylori* доступно несколько инвазивных и неинвазивных тестов. Эндоскопия и биопсия являются золотыми стандартами для диагностики инфекции *H. pylori*. Ряд факторов, включая размер и место биопсии, используемое окрашивание, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), использование антибиотиков и субъективную оценку

патологов, анализирующих образцы, влияют на точность гистопатологии. Место биопсии, вероятно, является наиболее важным фактором среди этих переменных [153,Р.61-131].

Хронический гастрит— хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, связанное с различной степенью повреждения поверхностного и железистого эпителия. *H. pylori* — граммотрицательная бактерия и наиболее частая причина ХГ. Примерно 50% населения мира инфицировано. Процент выше в развивающихся странах и больше у мужчин, чем у женщин. Длительная инфекция увеличивает риск прогрессирования рака желудка. Карцинома желудка является второй по распространенности злокачественной опухолью в мире [170,Р.129-136].

Точная диагностика *H. pylori*-ассоциированный гастрит имеет решающее значение в клинической практике, поскольку *H. pylori*-ассоциированный гастрит указывает на раннюю фазу канцерогенеза желудка. *H. Pylori* инфекция — это излечимое состояние. Поэтому раннее выявление и устранение улучшают качество жизни, уменьшая тяжесть диспепсических симптомов и снижая риск злокачественных новообразований желудка [174,Р.84-89].

Гастриты с поражением пищевода и без него демонстрируют много сходств, хотя у пациентов с поражением пищевода чаще наблюдалась дисфагия, прогрессирующее течение заболевания и им требовалась более хроническая терапия. Расположение поражения и возраст начала влияли на естественное течение с более высокой долей рецидивирующего или прогрессирующего заболевания, наблюдаемого у взрослых и пациентов с поражением тонкого кишечника или полиорганной дисфункцией, в то время как непрерывное течение заболевания чаще встречалось у детей и пациентов с поражением только желудка [191,Р.65-67].

Клинически RAR проявляется в виде прерывистой или постоянной боли в животе, часто сопровождаемой тревожными признаками, такими как потеря веса, плохой рост, желудочно-кишечное кровотечение и болезненность

живота. Наличие этих тревожных признаков требует немедленной оценки с использованием сочетания гематологии, биохимии, визуализационных исследований и эндоскопии. Эндоскопические данные часто выявляют гастрит, язву желудка или другие аномалии, особенно в случаях, связанных с *H. pylori* [200,Р.285-294].

Наиболее актуальные темы, связанные с воспалительными заболеваниями желудка, были рассмотрены в работе инициативной группы — Real-world Gastritis Initiative, или RE.GA.IN. — от переопределения заболевания до клинической диагностики и оценки прогноза. После оживленных дебатов по наиболее спорным аспектам консенсус RE. GA.IN. обобщил существующие опубликованные и дополнительные научные данные для разработки ориентированных на пациента, основанных на доказательствах заявлений, которые помогут специалистам здравоохранения в их реальной клинической практике [144,Р.93-97].

Комплексный диагностический подход должен также учитывать дифференциальные диагнозы, такие как психогенные факторы, синдромы мальабсорбции углеводов и функциональные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника. Включение структурированных рамок, таких как критерии Рима IV, помогает отличать функциональные расстройства от органических причин. Инфекция *H. pylori* показывает заметное увеличение с возрастом и является значимой органической причиной абдоминальных болей. Тщательные исследования, включая эндоскопические оценки, необходимы для выявления органических этиологий. Целевое лечение *H. pylori* должно быть приоритетным у детей старше семи лет с абдоминальными болями, подчеркивая необходимость системного подхода к диагностике и лечению этого состояния [197,Р.514-527].

Таким образом, проблема ХГ обсуждается медицинским сообществом уже около 300 лет. Исторически этот диагноз не сразу обрел право на существование. Долгое время его относили к числу функциональных заболеваний, что тормозило детальное изучение ХГ. Накопленные к

настоящему времени данные позволяют не только выявлять изменения в слизистой оболочке желудка, но и прогнозировать течение ХГ, а прогресс, достигнутый в области молекулярной биологии и генной инженерии, открывает новые возможности для ранней диагностики и профилактики рака желудка.

§1.5. Влияние различных химических факторов, включая индометацин и уксусную кислоту, на морфофункциональное состояние желудка

Известно, что индометацин играет важную роль в развитии гастропатии через активацию процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это происходит за счет способности индометацина индуцировать образование кислородных радикалов, воздействовать на внутриклеточную концентрацию кальция, уменьшать синтез глутатиона, нарушать окислительное фосфорилирование, стимулировать активацию нейтрофилов и инициировать апоптоз эпителиальных клеток [86,С.146-152]. Кроме того, другим механизмом прооксидантного действия индометацина является его воздействие на систему образования оксида азота (NO) [77,С.141-166].

Интерес к исследованию антиоксидантных свойств ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) объясняется их влиянием на увеличение продукции супероксида за счет активации НАДФН и ксантиноксидазы [71,С.23-33]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ИАПФ способны ингибировать процесс ПОЛ и предотвращать снижение активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы [63,С.27-48]. Анализ содержания аскорбата, общего глутатиона и активности ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы показал, что ИАПФ способствуют усилению антиоксидантной защиты организма [54,С.156]. Кроме того, в сочетании с натуральными антиоксидантами, они способствуют нормализации показателей свободнорадикального гомеостаза [41,С.28-32]

Индометацин, являющийся мощным ингибитором биосинтеза простагландинов, вызывает формирование язвенных поражений в желудке у

животных и, возможно, приводит к развитию язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у человека. Патогенез данных язвенных поражений слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, до сих пор остается недостаточно ясным, однако считается, что уровень желудочной кислоты может играть ключевую роль в данном процессе [23,С.145]. Эффекты индометацина на секрецию желудочного сока как у животных, так и у людей, остаются предметом научных дискуссий. Язвы, обусловленные воздействием индометацина, могут быть подавлены предварительным приемом антацидов и антихолинергических препаратов, а также ваготомией [26,С.8-14]. Сообщается о том, что антагонисты рецепторов H₂ гистамина как могут ингибировать [44,С.131-138], так и не оказывать предотвращающего эффекта на развитие язв, вызванных индометацином [52,С.247-248].

Следует отметить, что в случае пациентов и добровольных испытуемых, употреблявших индометацин, имеются данные как об увеличении, так и о снижении стимулированной желудочной кислотной секреции, а также об отсутствии изменений в данном показателе [81,С.211]. Важно отметить, что эти исследования у людей были проведены более десяти лет назад, и, к сожалению, измерения простагландинов в организме испытуемых не проводились. Следовательно, патогенез изменений или отсутствия изменений в секреции желудочной кислоты после терапии индометацином был предсказан исключительно на основе известного ингибирующего действия данного препарата на биосинтез простагландинов.

В исследовании провели оценку воздействия индометацина на базальную и гистамином стимулированную секрецию желудочной кислоты у здоровых испытуемых. При этом мы использовали терапевтические концентрации данного препарата и подтвердили ингибирование уровней системных эндогенных простагландинов в биологических жидкостях контрольных испытуемых. Наши результаты показали, что индометацин приводит как к увеличению базальной секреции желудочной кислоты, так и к

увеличению стимулированной секреции, что можно связать с воздействием данного препарата [88,С.36-45].

Исследование, проведенное в 1990 году группой ученых в Манчестере показало, что после приема индометацина в течение 24 часов у всех субъектов были признаки повреждения слизистой оболочки, которые были более выражены в желудке, чем в двенадцатиперстной кишке. К 7-му дню повреждения значительно улучшились у большинства пациентов, хотя у двух исследуемых развилась дискретная язва в областях, не связанных с биопсийными участками. Язвы были диаметром 6 мм в антральном желудке и 7 мм в капюшоне двенадцатиперстной кишки. Не было существенной разницы в повреждении двенадцатиперстной кишки через 24 часа и через 7 дней, хотя наблюдалась тенденция к улучшению. Пациентов с язвами и двух других, которые испытывали стойкую головную боль и тошноту, исключили из исследования. К 28 дню все макроскопические повреждения слизистой оболочки исчезли. У пациентов не возникало симптомов, связанных с желудочно-кишечным трактом, в течение всего исследования, и индометацин не обнаруживался в сыворотке крови ни у одного из пациентов [101,С.91-100].

Исследование Вымятиной З. К. и коллег показало, что однократное введение индометацина в дозе 60 мг на килограмм массы тела вызывает ulcerогенное действие в 100% случаев. Это проявляется в виде патологических изменений в слизистой оболочке желудка, включая дистрофические изменения в верхнем слое слизи и эпителии ямки желудка, а также нарушения в микроциркуляции крови в данной области. Также наблюдается повышение кислотности желудочного сока, что, вероятно, связано с увеличением числа париетальных клеток желудка. Эти изменения могут способствовать развитию гастропатии. Слизистая оболочка тонкой кишки также подвержена изменениям, свидетельствующим о развитии воспалительных процессов. Таким образом, данное исследование подтверждает, что индометацин, примененный в указанной дозировке, оказывает значительное воздействие на слизистую оболочку желудка и тонкой

кишки, что может потенциально привести к развитию различных патологических состояний в данной области [103,С.143].

Желудок является ключевым органом пищеварительной системы, выполняющим функцию переваривания пищи и обеспечивающим оптимальные условия для пищеварительных процессов. Различные факторы могут влиять на морфофункциональное состояние желудка, и одним из таких факторов является уксусная кислота [110,С.20-31].

Уксусная кислота широко используется в пищевой промышленности и в кулинарии как добавка для консервации и приправления пищи. Ее воздействие на желудок вызывает интерес исследователей, поскольку необходимо понять, как уксусная кислота может влиять на морфологические и функциональные параметры желудочной стенки [114,С.433-444].

Ряд исследований показал, что уксусная кислота может оказывать различные эффекты на желудок в зависимости от их концентрации и длительности воздействия. В низких концентрациях уксусная кислота может стимулировать секрецию соляной кислоты и ферментов желудочного сока, что способствует улучшению пищеварения. Однако при чрезмерном или продолжительном воздействии высоких концентраций уксусной кислоты может возникнуть раздражение и повреждение слизистой оболочки желудка [125,С.96-99].

Морфологические изменения, вызванные уксусной кислотой, могут включать развитие воспаления, эрозий и язв желудка. Эти изменения могут быть связаны с нарушением целостности слизистого слоя желудочной стенки, увеличением проницаемости капилляров и активацией воспалительных процессов. Кроме того, продолжительное воздействие уксусной кислоты может привести к нарушению регенерации эпителиальных клеток желудка и снижению общей функциональной активности органа [128,С.267-269].

Для более полного понимания влияния уксусной кислоты на морфофункциональное состояние желудка необходимо провести дальнейшие исследования, включающие оценку изменений в структуре желудочной

стенки, выделение секрети желудка, активность ферментов и других параметров, характеризующих функциональное состояние органа. Такие исследования помогут лучше понять механизмы действия уксусной кислоты на желудок и определить оптимальные концентрации и дозировки для безопасного использования в пищевой и других отраслях промышленности [143,Р.3-8].

Исследование, проведенное Веселовой Т.А. и ее коллегами, показало эффект уксусной кислоты на уровень сахара в крови и функцию желудка у крыс. Результаты показали, что уксусная кислота может снижать уровень глюкозы в крови и улучшать функцию желудка путем увеличения выделения секрети желудка [148,Р.13].

В другом исследовании, описанном в журнале " Сибирский научный медицинский журнал", исследователи изучили эффект уксусной кислоты на раны желудка у крыс. Результаты показали, что уксусная кислота может усиливать ранозаживляющие свойства желудочной слизистой оболочки и способствовать быстрой регенерации тканей [154,Р.447-461].

В одном из исследований провели эксперименты на крысах, чтобы изучить эффект уксусной кислоты на секрецию соляной кислоты и активность ферментов желудка. Результаты показали, что уксусная кислота может стимулировать секрецию соляной кислоты и повышать активность ферментов, таких как пепсин, что способствует лучшему пищеварению [163,Р. 83-85].

Также подробное описание можно изучить в работе М. М. Каримова, З. З. Саатова, Г. Н. Собировой, где описан эффект уксусной кислоты на симптомы гастрита у пациентов с хроническим гастритом. Участники исследования употребляли уксусную кислоту в виде добавки к пище. Результаты показали, что уксусная кислота может снижать симптомы гастрита, такие как дискомфорт и боль в желудке [168,Р.322].

В целом, изучение влияния уксусной кислоты на морфофункциональное состояние желудка не только расширяет наши знания о влиянии пищевых компонентов на органы пищеварения, но и может привести к разработке

рекомендаций для здорового и безопасного употребления продуктов, содержащих эту кислоту.

§1.6. Лечебные свойства масла косточек граната и его польза при различных заболеваниях

Punica granatum L., широко известный как гранат, является ботанической жемчужиной, берущей свое начало в Древней Индии, начиная с четвертого века. Его адаптивность и устойчивость позволили ему процветать в различных агроклиматических регионах, с основным выращиванием в Индии, Иране, Китае, США и Турции. Гранаты относятся к семейству *Punicaceae* и демонстрируют обширное генетическое разнообразие, что приводит к вариациям в их фитохимическом составе и биоактивных свойствах. Сорт *Wonderful* является наиболее изученным из-за его значительных биоактивных соединений, в то время как другие известные сорта, такие как *Gabsi*, *Mollar de Elche*, *Ganesh*, *Nana* и *Ruby*, также продемонстрировали значительный биоактивный потенциал, особенно в исследованиях *in vitro* [218,С.137-149].

Каждая часть гранатового дерева, от его мякоти, кожуры и семян до его цветка, листьев, коры и корня, служит свидетельством щедрости природы, наполненной терапевтическими свойствами. Однако мировое исследовательское сообщество в основном сосредоточено на фрукте, а именно на его соке, из-за его богатых биоактивных компонентов и множества полезных для здоровья свойств, даже кожура и семена изучаются постепенно [101,С.440-456].

Существует две основные классификации гранатового дерева: декоративное и съедобное. Съедобное разнообразие особенно примечательно своими яркими красными цветами, сочными плодами, наполненными красным соком, мягкими семенами и, что самое важное, своим лекарственным потенциалом. Важно признать, что преимущества для здоровья не ограничиваются только плодами; несъедобные части также имеют

значительный потенциал, расширяя горизонты для инноваций и применения [128,С.267-269].

Перед лицом насущных проблем, с которыми сталкиваются современные продовольственные системы, такие как значительные выбросы парниковых газов, потеря биоразнообразия и проблемы со здоровьем, наблюдается растущий сдвиг в сторону устойчивых и ориентированных на здоровье альтернатив. Несъедобные компоненты граната, особенно если рассматривать их через призму подхода биопереработки, набирают обороты. Они не только предлагают ценные побочные продукты для здоровья, но и способствуют целостному использованию биомассы, соответствуя экологическим и биоэкономическим целям [156,С.200-219].

Недавние исследования выявили значительные отходы, образующиеся при выращивании граната, значительную часть которых составляют листья. Эти листья, часто выбрасываемые как побочные продукты обрезки, обладают огромным неиспользованным потенциалом, поскольку богаты биоактивными соединениями, подходящими для фармацевтической, нутрицевтической и косметической промышленности. Было подсчитано, что на каждую тонну собранного граната выбрасывается примерно 150–200 кг листьев. Учитывая, что мировое производство граната превысило 3 миллиона тонн в 2020 году, это означает, что ежегодно образуется от 450 000 до 600 000 тонн отходов листьев граната. Таким образом, изучение гранатового листа как возобновляемого агропромышленного отхода становится все более важным для снижения воздействия на окружающую среду и получения экономической выгоды за счет преобразования отходов в ценные продукты [181,С.1252-1268].

Исторические записи из уважаемых международных фармакопей и традиционных медицинских систем, подчеркивают разнообразные применения листьев граната. От лечения грибковых инфекций в Бангладеш до помощи пищеварению в Марокко, эти листья нашли разнообразное применение в разных культурах. Недавние исследования еще раз подтвердили эти традиционные применения, проливая свет на лечебные свойства листьев

граната, включая их антиоксидантные, противовоспалительные и биоактивные профили соединений [94,С.80-89].

Акватические экстракты граната демонстрируют свою способность уменьшать воспалительные реакции и облегчать боль. Полифенолы, содержащиеся в гранате, имеют способность непосредственно снижать воспалительные реакции, воздействуя на макрофаги и способствуя переключению их фенотипа от M1 к M2 [171,Р.1401-1406].

Гранат (*Punica granatum* L.) считается богатым полифенолами продуктом питания и широко используется в традиционной медицине. Антиоксидантная эффективность гранатового сока признана превосходящей эффективность других фруктов. Масло семян граната проявляет мощные антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические и антиканцерогенные свойства. Их характеристики обусловлены повышенным уровнем биоактивных веществ, включая полифенолы, жирные кислоты и токоферолы [174,Р.84-89].

Масло семян граната высоко ценится в индустрии функциональных продуктов питания из-за его богатого содержания жирных кислот и связанных с ним преимуществ для здоровья. Однако его высокая степень ненасыщенности делает его восприимчивым к быстрой деградации при воздействии кислорода и света. В этом исследовании изучается инкапсуляция PSO в концентрации 15% по весу с использованием различных смесей гуммиарабика (GA) и мальтодекстрина (MD) для определения оптимальных формул для повышения стабильности и функционального качества. Характеристика инкапсулированных порошков масла гранатовых косточек показала различную морфологию частиц, включая хлопьевидные формы и текстуры от гладких до морщинистых и пористой. В заключение следует сказать, что формулы, использующие только соотношения GA или GA:MD 1:1 и 3:1, эффективно сохраняют биоактивное содержимое в масла семян граната, усиливая его антиоксидантную способность. Эти научные результаты подчеркивают важность использования граната и его компонентов в пищевых

продуктах и диете для поддержания здоровья и борьбы с воспалительными и дегенеративными процессами [182,Р.417-430].

Плоды и составные части граната содержат разнообразные биологически активные соединения. Сок и мякоть плодов богаты сахарами, органическими кислотами, включая лимонную и яблочную кислоту, а также соли и витамины, такие как витамин С и различные витамины группы В. Водные экстракты граната также содержат множество микроэлементов, таких как марганец (Mn), фосфор (P), магний (Mg), силиций (Si), хром (Cr), кальций (Ca), медь (Cu) и другие - [185,Р.204].

Гранаты ценились со времен древних средиземноморских цивилизаций за их деликатес и значительную пользу для здоровья. Переработка плодов граната в продукты с добавленной стоимостью, такие как джем, желе, сок, сироп, уксус и вино, приводит к образованию значительных побочных продуктов, таких как семена и кожура, которые обычно считаются отходами [189,Р.21].

Семена граната содержат 12–24% съедобного масла, богатого фитостеролами, токоферолами, полифенолами и пуниковой кислотой. Уникальная для масел семян граната и тыквы пуниковая кислота (C18:3, c9, t11, c13) является изомером конъюгированной линоленовой кислоты (CLnA) и длинноцепочечной полиненасыщенной жирной кислоты омега-5, структурно связанной с конъюгированной линолевой кислотой (CLA) и линоленовой кислотой [193,Р.4424-4428].

Несмотря на эти преимущества, пуниковая кислота склонна к окислению при воздействии кислорода, света, высоких температур и влаги. Инкапсуляция необходима для смягчения окисления и сохранения ценных соединений в гранатовых косточках во время хранения. Инкапсуляция использовалась для защиты чувствительных компонентов растительного материала от суровых условий окружающей среды [197,Р. 87-90].

Водные экстракты граната обнаружены обладают противовоспалительными и противоболевыми свойствами, а также

способностью модулировать синтез цитокинов и медиаторов, участвующих в воспалительных процессах. Экстракты различных частей граната также проявляют противовоспалительные свойства и могут иметь потенциальную ценность в медицинской и диетологической практике - [200,Р.59-66]

Важными биологически активными соединениями, способствующими противовоспалительному действию граната, являются эллагиновая и галловая кислоты, а также пуникалагин. Гранат оказывает воздействие на уровни важных воспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) [201,Р.147].

Масло семян граната демонстрирует положительные эффекты, ограничивая активацию нейтрофилов и перекисное окисление липидов посредством своей антиоксидантной и противовоспалительной активности. В этом исследовании оценивались возможные улучшающие эффекты масла семян граната, его действия на провоспалительные цитокины и его антиоксидантная активность с использованием модели острого колита, вызванного уксусной кислотой у крыс. 32 самца крыс Sprague-Dawley были разделены на 4 группы: контроль, колит, лечение маслом семян граната 0,4 мл/кг и 0,8 мл/кг после колита. В конце эксперимента были проведены гистопатологические и биохимические анализы тканей кишечника и крови. Исследование показало, что введение различных доз масла семян граната резко снизило общий уровень оксидантов, ядерного фактора каппа В, провоспалительных цитокинов и активность миелопероксидазы и заметно уменьшило повреждение колита. Полученные данные свидетельствуют о том, что масло семян граната может эффективно облегчать симптомы колита и оказывать защитное действие посредством антиоксидантных и противовоспалительных механизмов. [206,Р.42-264].

Гранат (*Punica granatum*) — дерево семейства Punicaceae, широко распространенное во всем мире и имеющее несколько видов и терапевтических применений [210,Р.690-692].

Анализ показал, что пуниковая кислота, β -элеостериновая кислота, каталповая кислота, α -элеостериновая кислота и олеиновая кислота были наиболее преобладающими соединениями в масле семян граната. Другие активные соединения, такие как линолевая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота и α -линоленовая кислота, были обнаружены в следовых количествах [Marques L.C., Pinheiro A.J., Araujo J.G., 2016].

Знания о лечебных свойствах масла гранатовых косточек передавались из поколения в поколение устно, и многие растения, зарегистрированные в ранние годы, использовались для лечения различных патологических состояний. Хотя эти методы лечения часто используются, их безопасность и эффективность не были всесторонне оценены. Проведение биологической оценки традиционных методов лечения травами имеет решающее значение для определения их потенциала как ценных источников новых лекарственных веществ. Вторичные растительные метаболиты, которые являются натуральными продуктами, были восстановлены в качестве важного источника для открытия лекарств в результате недавних достижений в технологиях скрининга [221,Р.377-383]

Масло семян граната получают из семян плодов *Punica granatum* семейства *Punicaceae*. Это очень востребованный и роскошный продукт в уходе за кожей и косметике. Это редкий источник гранатовой кислоты, мощного антиоксиданта растительного происхождения, и единственная известная ботаническая форма конъюгированной линоленовой кислоты. Его высокая устойчивость к окислению делает его желанным компонентом в средствах личной гигиены и косметической промышленности [224,Р.58-63].

После исследования состава масла семян граната было выявлено большое количество фитостеролов, токоферолов и особый состав жирных кислот, большую часть которых составляет пуниковая кислота (55%). Называемая трихозановой кислотой, пуниковая кислота является полиненасыщенной жирной кислотой с омега-5 цепью. Это изомер конъюгированной α -линоленовой кислоты [217,Р.293-302].

Также масло семян граната (*Punica granatum*) описывалось как тонкое, увлажняющее кожу масло, которое является смягчающим. Как увлажнитель, оно помогает сухой, пересохшей и безжизненной коже, удерживая влагу и питая ее. Благодаря высокому содержанию витамина Е оно защищает клетки кожи от окислительного повреждения, придавая им молодой вид. Антивозрастные свойства масла семян граната объясняются его обилием витаминов, минералов и незаменимых жирных кислот. Эти качества уменьшают видимые признаки старения, защищают от свободных радикалов и лечат кожу, склонную к акне [227,Р.37-38].

Диабет, особенно сахарный диабет 2-го типа, является глобальной проблемой здравоохранения. Такие нутрицевтики, как гранатовая кислота, содержащаяся в масле семян граната, были исследованы на предмет потенциального терапевтического воздействия при диабете. Грановая кислота не имеет побочных эффектов и может снижать воспалительные цитокины, модулировать гомеостаз глюкозы и обладать антиоксидантными свойствами. Ожирение является глобальной проблемой, вызванной дисбалансом между потреблением и расходом энергии, что приводит к чрезмерному расширению жировой ткани и метаболическим изменениям. Это, наряду с неспецифическим воспалением, может вызывать резистентность к инсулину, вызывая дисфункцию β -клеток. Ожирение является основным фактором, способствующим метаболическому синдрому, увеличивая риск диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [231,Р.14].

Недавние исследования показали, что потребление масла семян граната может снизить набор веса и риск диабета 2 типа у мышей CD-1 (обыкновенные послушные) с ожирением, вызванным диетой, улучшить толерантность к глюкозе и подавить воспаление, связанное с ожирением. Было обнаружено, что оно ингибирует гиперактивацию нейтрофилов, вызванную TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), защищает от воспаления толстой кишки и облегчает вызванный воспалением колоректальный рак [235,Р.8-10].

Предыдущее исследование показало, что масло семян граната обладает потенциалом для фотозащиты благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Местное распределение масла с помощью наноэмульсий оказалось многообещающим методом доставки. В другом исследовании изучалась гелеобразующая способность смеси, приготовленной из масла семян граната, прополисного воска и пчелиного воска. Образцы были приготовлены с различными концентрациями воска. Были изучены химическая характеристика, термические и структурные свойства органогелей на основе воска [241,Р.41-45; 248,Р.122-126].

Семена граната содержат от 7,6 до 16,2% PSO и являются богатым источником фосфолипидов, фитостеролов, токоферолов, токотриенолов, сквалена и тритерпена. Кроме того, PSO известен как богатый источник цис-9- транс- 11- цис- 13C18:3 жирной кислоты. Плоды горькой дыни являются источниками тритерпеноидов и гликозидов кукурбитанового типа, фенольных кислот, флавоноидов, каротиноидов, эфирных масел, жирных кислот, стеролов, сапонинов, некоторых белков и аминокислот, микро- и макроэлементов и витаминов [252,Р.543-550].

Хотя *Punica granatum* широко изучался на предмет его многочисленных положительных эффектов на общее состояние здоровья, имеются ограниченные данные и нет всесторонних обзоров относительно его эффектов конкретно на здоровье кожи и лежащих в его основе механизмов. [222,Р.236].

На протяжении последних десятилетий научные исследования были активно направлены на изучение потенциала масла гранатовых косточек в контексте борьбы с раковыми заболеваниями. Эксперименты и исследования убедительно демонстрируют, что данное масло обладает уникальными свойствами по химиопротекции, особенно в отношении рака гормонального происхождения, такого как рак молочной железы и простаты, а также колоректального рака, который представляет серьезную медицинскую проблему [210,Р.690-692].

Главной силой масла гранатовых косточек являются его мощные противовоспалительные характеристики, опирающиеся на богатое содержание антиоксидантов. Механизм действия заключается в способности масла снижать выделение простагландинов, ключевых молекул, способствующих развитию раковых процессов в организме. Множество исследований подтверждают эффективность масла семян граната в борьбе с воспалительными процессами в организме [216,Р.157-266].

Важно отметить, что антиоксидантные свойства масла гранатовых косточек могут оказать благоприятное воздействие не только на раковые заболевания, но и на другие патологии, такие как атеросклероз, нефропатии и диабет. Эксперименты на животных показали, что введение масла семян граната в рацион способствует улучшению чувствительности к инсулину и снижению уровня ожирения [218,Р.35].

Кроме того, эксперименты на животных показали, что регулярное употребление масла, полученного из семян граната, оказывает ряд благотворных эффектов. В частности, оно способствует снижению уровня вредных триглицеридов в крови и стимулирует регенерацию эпителиальных тканей. Удивительно, но уже две недели употребления этого масла могут привести к уменьшению жировой массы в области живота и снижению уровня липидов в крови [201,Р.147].

Также стоит отметить, что научные исследования указывают на положительное воздействие высокого содержания полифенолов в масле гранатовых семян на функцию памяти. Эти исследования подтверждают, что масло семян граната может иметь потенциал как эффективное средство для лечения церебральной ишемии, состояния, связанного с нарушением кровоснабжения мозга [179,Р.243-307].

Кроме того, научные исследования демонстрируют, что масло семян граната обладает не только способностью предотвращать развитие остеопороза, но и способствует увеличению активности ферментов, которые играют важную роль в процессе костной кальцификации. Это означает, что

масло может помочь укрепить кости и предотвратить их ослабление [166,Р. 156-159].

Оно также является эффективным защитником поджелудочной железы, снижая воспалительные процессы в этом органе. Это важно для поддержания нормальной работы поджелудочной железы и уровня глюкозы в крови [154,Р.447-461].

Все эти свойства делают масло семян граната многообещающим средством для поддержания общего здоровья и профилактики различных заболеваний [146,Р.1015-1021].

ГЛАВА II. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.

§2.1. Материал исследования

Настоящее исследование было выполнено в период с 2022-2024 г.г. на базе Бухарского государственного медицинского института, а также Бухарской областной многопрофильной детской больницы.

На первом этапе было проведено изучение морфологических и морфометрических показателей желудка 108 белых, беспородных крыс возрастом от 1 до 2 месяцев, мужского пола, с весом от 100 до 150 грамм.

Животных подвергли отбору, осуществляемому путем их распределения на контрольные и опытные группы. В контрольной группе изучали морфологические и морфометрические характеристики желудка до причинения повреждений. Для этого используется гуманный метод убоя, при котором крысы подвергаются декапитации под эфирным наркозом. В рамках опытной группы была выделена подгруппа «А», где после индуцирования экспериментального гастрита и язв животных не предоставлялось лечение, а проводилось лишь систематическое наблюдение за состоянием животных. Кроме того, в состав опытной группы включалась небольшая подгруппа «В», в которой животных, подвергшихся экспериментальному гастриту и ранению слизистой оболочки желудка, подвергали лечению маслом, извлеченным из косточек граната (1 мл/кг однократно).

Изначально, в 1-й группе крысам интрагастрально вводили индометацин (25 мг/кг), а во 2 группе вводили 0,05 мл 30%-й уксусной кислоты, чтобы вызвать язву желудка. Через 21 день после появления язвы, начинали лечение маслом гранатовых косточек. Эвтаназию в контрольной группе проводили до начала заболевания, а у опытных групп - на 1-й и 3-й день (острый период), 7-й и 14-й день (подострый период), 21-й и 28-й день (длительный период) после введения индометацина или уксусной кислоты.

Тяжесть повреждений в желудках животных оценивалась с использованием бинокулярной лупы с окуляр-микрометром, путем определения суммарной площади повреждений в мм². В группе проводился расчет средней площади язвенных поражений.

Противоязвенный эффект (%) определялся путем измерения степени уменьшения тяжести повреждений у опытных животных по сравнению с контрольной группой.

После проведения описанных экспериментов, проводилось гистологическое исследование ткани желудка крыс с целью оценки процессов развития и заживления ацетатных и индометациновых язв.

Для оценки ульцерогенного эффекта использовалась 4-балльная шкала, где 0 означало отсутствие повреждений, 0,5 соответствовало гиперемии, 1 указывало на наличие единичных незначительных повреждений (1 или 2 точечных кровоизлияния), 2 характеризовало множественные повреждения, такие как эрозии и точечные кровоизлияния, 3 представляло значительные и множественные повреждения слизистой оболочки (эрозии, кровоизлияния), а 4 отражало грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой оболочки, включая массивные кровоизлияния, эрозии и перфорации.

Таблица 1

Распределение лабораторных животных по группам

Контрольная группа	Язва желудка, индуцированная индометацином		Язва желудка, индуцированная уксусной кислотой	
	n=20	n=40	n=48	
Опытные группы	1A n=20	1B n=20	2A n=24	2B n=24
Характер исследования	Наблюдение	Лечение	Наблюдение	Лечение

Все крысы находились в стандартных условиях вивариума. При работе с лабораторными животными соблюдались все биологические правила

безопасности и этические принципы работы с ними, описанные в методическом пособии Нуралиева Н.А., Бектимирова А.М-Т, Алимовой М.Т., Суванова К.Ж. "Правила и методы работы с лабораторными животными при микробиологических и иммунологических исследованиях", утвержденной МЗ РУз от 25 мая 2016 года (№8н-п89), а также в информационном письме Нуралиева Н.А., Суванова К.Ж., Хамракуловой М.А. "Лаборатория хайвонлари билан ишлашнинг этик тамойиллари", зарегистрированном в ОНМИ МЗ РУз от 6 июня 2016 года (№ 0438).

После достижения удовлетворительных результатов, подтверждающих положительное воздействие масла граната на морфологическое состояние желудка у экспериментальных крыс, мы приступили ко второму этапу нашего исследования.

На втором этапе было проведено обследование 120 детей возрастом от 14 до 18 лет, для выявления распространенности НР ассоциированной и неассоциированной патологии гастродуоденальной зоны.

Всех детей разделили по возрасту, согласно периодизации Д. Б. Эльконина (2012 г.), являющейся интеграцией концепций Л. С. Выготского и А. Н. Леонтьева, которая наиболее общепринята в российской возрастной психологии.

Для иммунологических исследований отобраны всего 120 детей, из них 45 пациентов с Н. Рүлүгі ассоциированным ХГ (1-группа), 45 больных с Н. Рүлүгі неассоциированным ХГ (2-группа). В качестве контроля были обследованы 30 здоровых детей 14-17 лет.

Возрастно-половое распределении больных детей показало преобладание ХГ у мальчиков-63 (70,0%), (рис.1.).

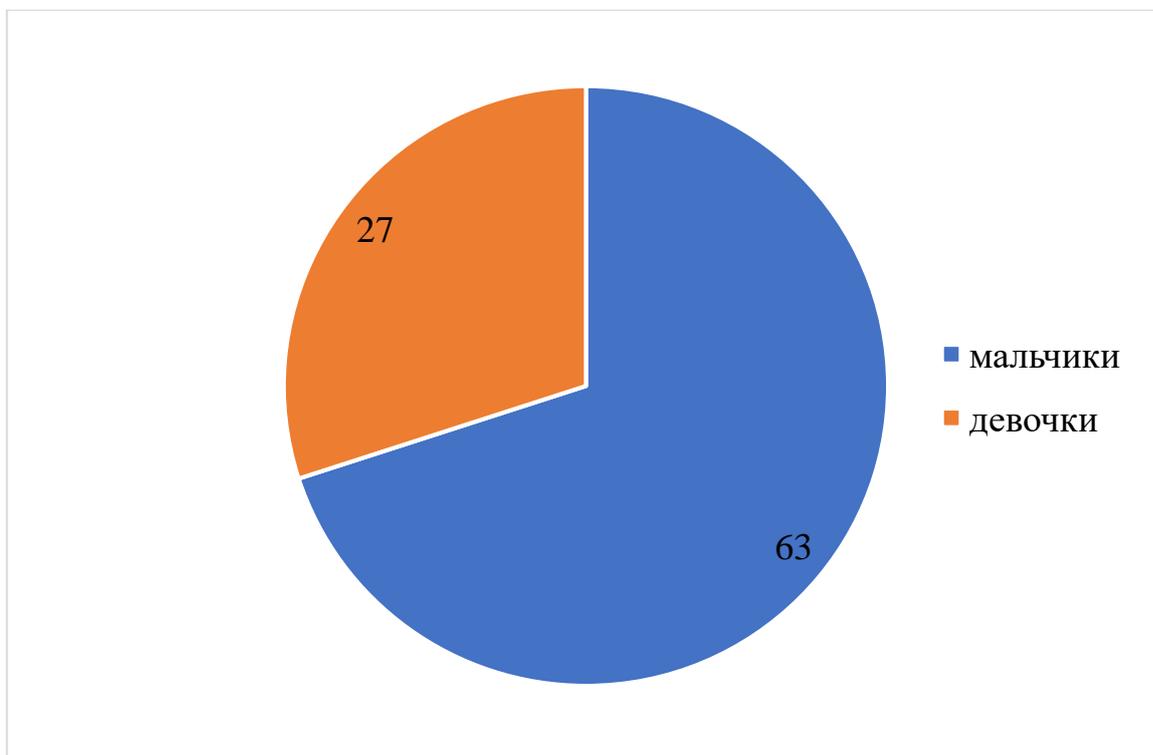


Рисунок 1. Распределение больных детей с хроническим гастродуоденитом

Критерии включения в исследование:

1. Наличие у пациента хронического гастрита или язвы желудка.
2. Отсутствие других хронических заболеваний, которые могли бы влиять на хронический гастрит.
3. Отсутствие операций на органах брюшной полости, за исключением.
4. Получение добровольного информированного согласия от каждого пациента или от его законного представителя.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты, имеющие хронические заболевания, которые могут оказать влияние на хронический гастрит.
2. Участие в исследовании возможно только после получения добровольного информированного согласия от пациента или его законного представителя, если пациент моложе 18 лет.

Исследование проведено с целью изучения характеристик анамнеза заболевания у детей, страдающих хроническим гастродуоденитом. В таблице представлены данные, отражающие влияние различных факторов на развитие и характер протекания данного заболевания. Важным аспектом исследования стал порядок госпитализации, который оказался следующим: первая госпитализация составила 47,3% случаев, повторная - 52,7%. Кроме того, установлено, что 47,3% детей с хроническим гастродуоденитом имели антибактериальную терапию в анамнезе. Эти результаты предоставляют ценную информацию для более глубокого понимания характеристик заболевания и планирования рациональных подходов к его лечению у детей.

Таблица 5.

Частота основных неблагоприятных факторов анамнеза у пациентов с хроническим гастродуоденитом

Перечень факторов	Частота, %
Наследственная предрасположенность по заболеваниям ЖКТ	73,2
Отягощенное течение беременности	72,9
Осложненное течение родов	48,8
Ранний перевод на искусственное вскармливание	31,1
Наличие пищевой аллергии	25,0
Неблагоприятные жилищно-бытовые условия	48,8
Хронический психоэмоциональный стресс	66,8
Наличие домашних животных	73,2
Глистнопаразитарная инвазия	77,1

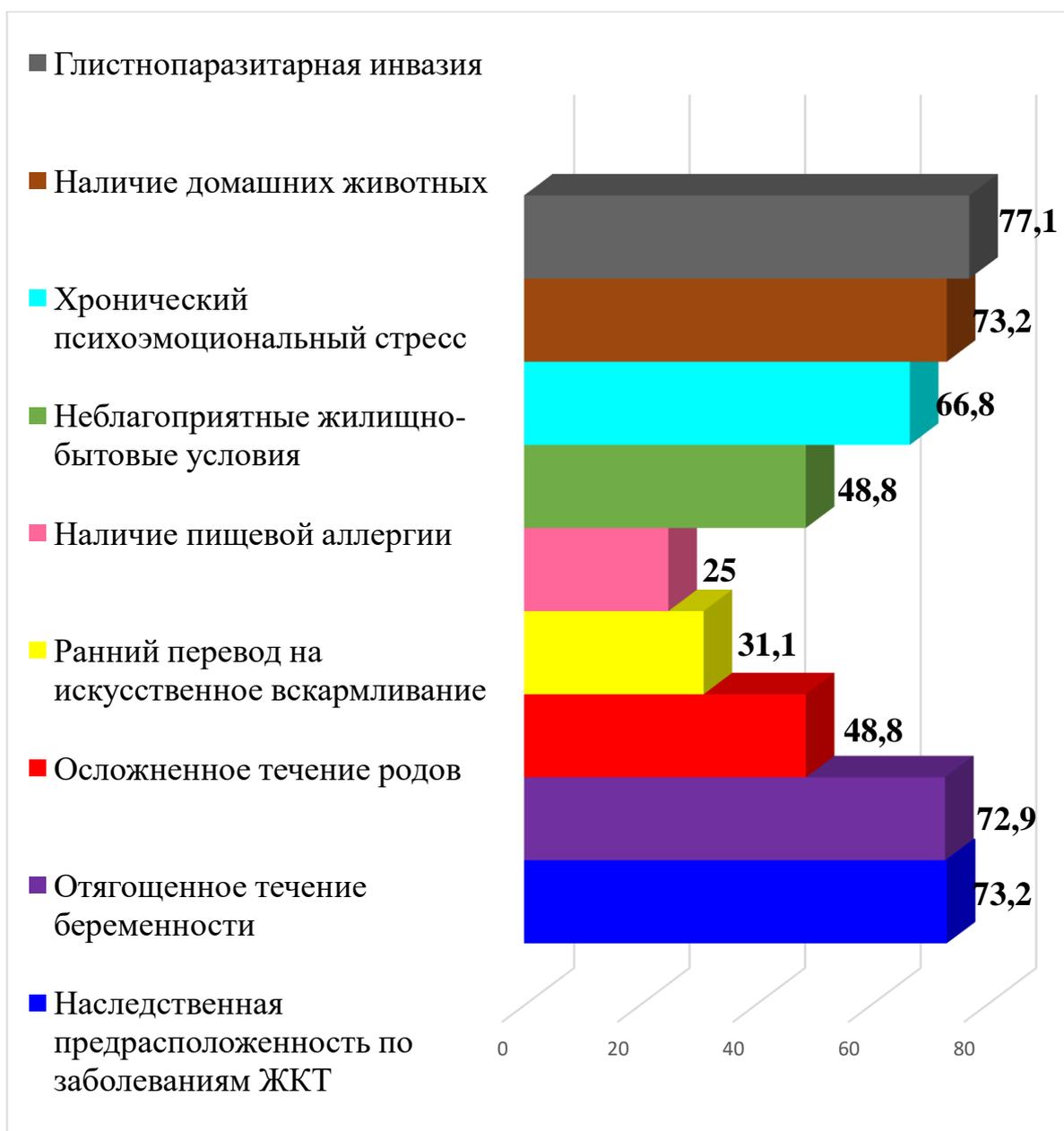


Рисунок 2. Частота основных неблагоприятных факторов анамнеза

Клинические проявления гастродуоденитов представляют собой разнообразный набор симптомов, который зависит от нескольких факторов, включая степень структурных изменений слизистой оболочки, их местоположение, стадию патологического процесса, функциональное состояние желудка и возможные нарушения обменных процессов в организме.

При анамнезе выяснилось, что у 52% пациентов это была не первая госпитализация и прохождение терапии. Пациенты после прохождения терапии часто жаловались на слабость, вялость и нарушенный сон. Тошнота, рвота, головные боли также возникали с некоторой регулярностью.

Таблица 6.

Жалобы пациентов на симптомы после предыдущей терапии

Жалобы	Количество жалоб	% от общей выборки
Тошнота	84	40,9
Резкая (кинжальная) боль	65	31,7
Тяжесть в эпигастральной области	107	52,2
Дискомфорт	107	52,2
Головная боль	75	36,6

При объективном обследовании детей и подростков с хроническим гастродуоденитом (ХГД) выявлено, что практически во всех случаях имелись симптомы болевого абдоминального синдрома (97%). Этот синдром чаще всего проявлялся в виде поздних (тощаковых) болей средней интенсивности и локализовался в параумбиликальной, эпигастральной или пилорoduоденальной областях. В большинстве случаев наблюдались колющие и схваткообразные боли, которые могли уменьшаться самостоятельно, в состоянии покоя или после употребления небольшого количества пищи. У 26,7% пациентов была необходимость в приеме медикаментов, таких как спазмолитики, антациды и анальгетики.

Болезненность при пальпации области эпигастрия отмечалась у 29,7% пациентов, в пилорoduоденальной зоне – у 24,2%, в параумбиликальной области – у 61,9%, и в правом подреберье – у 12,7%.

Симптомы диспептического синдрома были характерными в 92,4% случаев. У 55,1% пациентов наблюдалась склонность к запорам, в то время как 3% имели периодические послабления.

Симптомы вегетативной дисфункции, с преобладанием активности парасимпатической нервной системы, были выявлены почти у всех пациентов (93,6%).

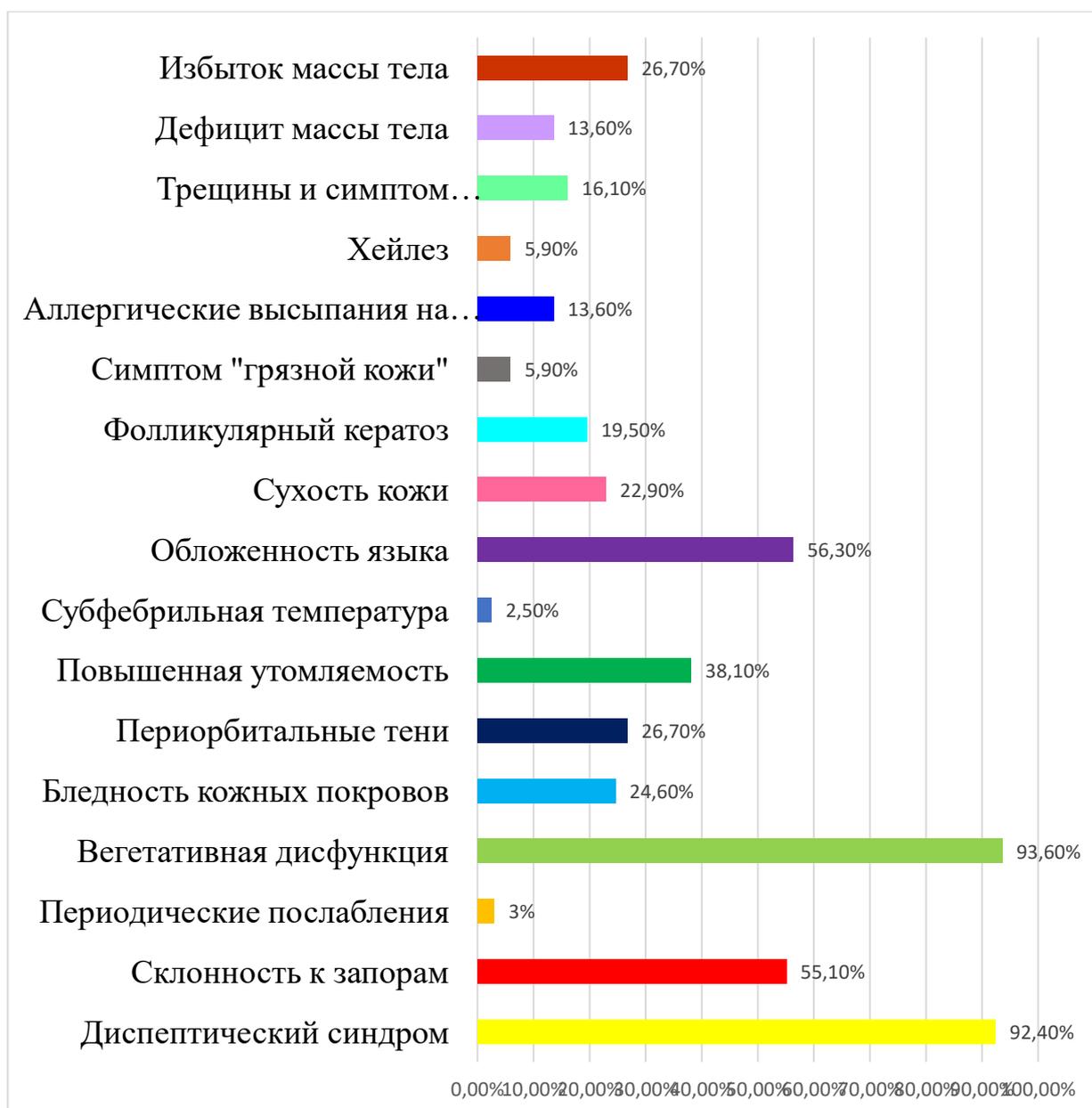


Рисунок 3. Синдромы, выявленные при обследовании

Интоксикационный синдром проявлялся с выраженной бледностью кожных покровов (24,6%), наличием периорбитальных теней (26,7%), повышенной утомляемостью (38,1%) и субфебрильной температурой (2,5%). Обложенность языка отмечалась в 56,3% случаев.

Изменения на коже и видимых слизистых включали в себя сухость кожи (у 22,9%), фолликулярный кератоз (у 19,5%), симптом "грязной кожи" (у 5,9%), аллергические высыпания на коже (у 13,6%), хейлез (у 5,9%), трещины и симптом "географического" языка (у 16,1%). Дефицит массы тела был замечен у 13,6% детей и подростков, а избыток массы – у 26,7%.

§2.2 Методы исследования

2.2.1. Эндоскопический метод

Для диагностики эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки наиболее точным методом считается эзофагофиброгастродуоденоскопический (ЭФГДС) с последующим гистологическим исследованием биопсийных образцов (Г.А.Соловьева, 2007; И.К.Клочков и соавт., 2008; Ю.Г.Старков и соавт., 2008).

Процедура эндоскопии проводилась врачом детской больницы города Бухара Чориевым.Ж.

Эндоскопия предоставляет возможность визуального исследования слизистой оболочки внутренних органов и полостей. С помощью этой процедуры можно обнаружить различные изменения, такие как отклонения от нормального цвета слизистой оболочки, наличие эрозий, язв, рубцов, новообразований, а также выявить источники кровотечения. Кроме того, эндоскопия является важным инструментом для контроля за ходом лечения, поскольку позволяет оценить эффективность медицинских вмешательств и внесение корректировок в терапевтические мероприятия в реальном времени.

На современном этапе, эндоскопический метод является наиболее информативным для оценки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (Е.В. Белова, 2006; О.В.Галимов и соавт., 2008).

Для проведения ЭФГДС использовался гибкий фиброскоп японской фирмы "Olympus" (О.В.Галимов и соавт., 2008; А.С.Ермолов и соавт., 2011), исследование проводилось после анестезии глотки лидокаином. В ходе эндоскопического исследования осуществлялась точечная биопсия нескольких участков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно данным Л.К. Соколова и Э.В. Луцевича, хроническая язва желудка проявляет наиболее характерную клиническую картину в период обострения. В данном случае форма язвы обычно является круглой, овальной,

и, реже, щелевидной. Края язвы имеют выпуклую форму и являются валикообразными и ровными. Дно язвы покрыто белесо-сероватым или грязновато-желтым налетом. Слизистая оболочка вокруг язвы обычно характеризуется гиперемией (повышенной окраской) и отеком.

Для предварительной оценки состояния слизистой оболочки желудка, всем пациентам до начала лечения проводилось эндоскопическое исследование фиброгастродуоденоскопом с использованием оборудования японской фирмы "ОЛИМПУС". Для выявления атрофии и ее характеристики у некоторых пациентов применялось хромоэндоскопическое исследование с использованием 0,4% раствора краски конго красного. Интенсивная окраска участков слизистой оболочки свидетельствовала о наличии кислотопродукции, в то время как отсутствие окраски указывало на атрофию данного участка. Также оценивали реакции на конго-рот для определения анацидных, гипоацидных и нормоацидных реакций.

В ходе эндоскопического исследования, производилась точечная биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки для дальнейшего морфологического исследования. Бралась образцы средней трети передней и задней стенок желудка, а также антрального отдела (Л.Н.Мартышева и соавт., 2007; Т.В.Комарова и соавт., 2009). Биопсия проводилась многоэтапно.

2.2.2. Иммуноферментный метод определения антител IgG к НР

Для проведения исследования был использован набор реагентов «ХеликоБест – антитела» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) и полуавтоматический ИФА анализатор «STAT FAX 2100» (США).

Антитела к *Helicobacter Pylori* определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для этого был проведен забор крови у пациента, далее кровь помещалась в специальную стерильную пробирку, содержащую антикоагулянт для предотвращения свертывания крови и образования тромбов. Затем кровь проходила центрифугирование, в

результате чего плазма, жидкая часть крови, была отделена от образованных элементов, таких как эритроциты и тромбоциты. Эта плазма крови затем извлекалась с использованием медицинского шприца.

Далее плазма распределялась равномерно по лункам специального планшета, предназначенного для проведения анализа. В каждую лунку планшета добавлялись антигены, специфические для *Helicobacter Pylori*. Если в собранной плазме крови присутствовали искомые антитела IgA к *Helicobacter Pylori*, происходило образование особого комплекса, известного как "антиген-антитело".

Для определения концентрации IgA-антител к *Helicobacter Pylori* в плазме использовался фотокалориметр. Этот прибор позволял измерить оптическую плотность образовавшегося комплекса "антиген-антитело". На основе этой оптической плотности проводился подсчет концентрации антител.

2.2.3. Метод определения концентрации цитокинов

Помимо стандартного клинического обследования, у всех участников исследования выполнялось анализирование уровней ИЛ-1 β и ИЛ-10 в сыворотке крови с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа. Для оценки мы измерили уровень Интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и Интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Для этого мы использовали периферическую кровь, взятую натошак из локтевой вены, в объеме 5 мл в строго стерильных условиях. Затем образцы крови подвергали центрифугированию со скоростью 3500-4000 оборотов в минуту в течение 10 минут. Полученную сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже -20 °С.

Перед началом непосредственного анализа мы разогревали все исследуемые сыворотки и компоненты тест-системы до комнатной температуры. Далее, для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), мы использовали наборы реактивов от ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) и

строго следовали протоколу исследования, предоставленному производителем.

Метод анализа основывался на "сэндвич"-варианте твердофазного иммуноферментного анализа. Для этого были задействованы два моноклональных антитела с различной специфичностью к эпитопам цитокинов. Одно из этих антител было иммобилизовано на твердой фазе внутренней поверхности лунок, в то время как второе антитело было связано с биотином. На первом этапе анализа цитокины в исследуемых и калибровочных образцах взаимодействовали с иммобилизованными антителами. Затем, на втором этапе, иммобилизованный антиген взаимодействовал с антителами, мечеными биотином. Количество образовавшегося комплекса было непосредственно пропорционально концентрации цитокина в образце.

В конечной стадии анализа, в каждую лунку вносили конъюгат стрептавидин-пероксидаза. (рис. 4) Затем, после инкубации, лунки промывались и добавлялся окрашивающий раствор тетраметилбензидина. Окрашивание происходило в течение 15-20 минут. Интенсивность окраски была непосредственно пропорциональна количеству связавшихся меченых антител.

Чтобы остановить ферментную реакцию, мы добавляли 10% кислоту, маркированную как "Стоп-реагент", и встряхивали лунки на шейкере в течение 5 минут.

Далее, мы измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм с использованием мультимодального микропланшетного ридера CLARIOstar® BMG LABTECH, который обладал высокой чувствительностью и спектрофотометром быстрого действия.



Рисунок 4. Добавление окрашивающего раствора

Изначально рассчитывалась концентрация для каждой калибровочной или исследуемой пробы величину $V-V_0$, где V – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочные или исследуемые пробы, V_0 – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 пг/мл». После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация исследуемого цитокина в определяемых образцах. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях и на шейкерах Orbital Shaker PSU–10i (Biosan).

Коэффициент вариации результатов 10–ти определений ИЛ–1 β , и ИЛ–10 в одном и том же образце с использованием набора не превышал 10%. Минимальная достоверно определяемая набором концентрация ИЛ–1 β в исследуемых образцах не превышает 4 пкг/мл, для ИЛ–10 не превышает 5 пг/мл.

2.2.4. Гистологические методы

В данном исследовании использовались биоптаты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (СОЖ и ДПК). Биоптаты подвергались фиксации в 10% растворе формалина в течение 1 суток. После фиксации, материал промывался в проточной воде для удаления избытка формалина. Затем биоптат пропитывался расплавленным парафином. Для дегидратации использовались растворы этилового спирта с возрастающей концентрацией от 50% до 96%.

Изготавливали срезы толщиной 5–10 мкм с использованием микротомы, после чего проводилась окраска гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону:

1. Процедура окраски гематоксилином и эозином начинается с депарафинизации срезов и их промывки в воде. Затем на поверхность срезов наносится несколько капель гематоксилина, и срезы оставляются в этом состоянии в течение 7-10 минут. После этого излишки красителя удаляются, промывая срезы дистиллированной водой до тех пор, пока срезы не станут сиреневыми. Далее, срезы докрашивают, нанося несколько капель эозина и оставляя их на 0,5-1 минуту. После этого срезы снова промывают водой. Затем срезы обезвоживают в спиртах разной концентрации, начиная с 70%, и проходят через карбол-ксилол и ксилол. Наконец, срезы заключают в бальзаме или в синтетической среде для заключения срезов. В результате этой процедуры цитоплазма клеток приобретает розовый цвет, а ядра клеток становятся сине-фиолетовыми.

2. При использовании окраски по методу Ван-Гизону, после удаления парафина срезов при помощи ксилола и промывки по спиртам разной концентрации, срезы подвергаются окрашиванию гематоксилином Вейгерта, которое продолжается 3-5 минут. После окончания окрашивания срезы промывают в воде дважды. Затем они окрашиваются красителем пикрофуксином в течение 5 минут и снова промывают в дистиллированной воде в течение 5-15 секунд. После этого срезы проходят через 96% этанол, просветляют в карбол-ксилоле, обрабатывают ксилолом и заключают в бальзаме. Этот метод окраски позволяет получить дополнительные сведения о структуре ткани и обеспечивает контрастное окрашивание цитоплазмы и коллагеновых структур.

Результаты оценивались с использованием стандартной визуально-аналоговой шкалы, включая оценку степени инфицирования *Helicobacter pylori*, активности воспаления (по степени нейтрофильной инфильтрации), выраженности воспаления (по степени лимфоплазмочитарной инфильтрации),

наличия атрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также кишечной метаплазии.

Таблица 7.

**Общий объем обследований, проведенных у больных с
хроническим гастродуоденитом**

Обследования Наименование	Число пациентов
Общее обследование	
Оценка анамнестических данных	120
Объективное клиническое обследование	120
Клинический лабораторный минимум	120
Биохимический анализ крови	120
Копрологическое исследование	120
Паразитологическое обследование	120
Эзофагогастродуоденоскопия	120
рН-метрия	120
Оценка Нр-статуса пациента с применением ИФА, гистологического исследования материалов гастро- и дуоденобиопсии и ПЦР	120
Морфологическое исследование гастро- и дуоденобиотатов (визуально-аналоговая шкала)	120
Специальные исследования	
Повторное эндоскопическое и специальное морфологическое обследование в катамнезе: через 6 месяцев	72
через 12 месяцев	32

Для морфометрической оценки клеточного состава желез и воспалительного инфильтрата СОЖ были определены основные

субпопуляции клеток желез тела желудка и антрального отдела, такие как главные, париетальные, эндокринные и добавочные клетки, измеренные в % (абсолютное число клеток каждой субпопуляции на 1000 эпителиоцитов слизистой оболочки).

При оценке воспалительного инфильтрата, выделяли стромальную и внутриэпителиальную составляющие. Лимфоцитарный и гранулоцитарный стромальный компоненты оценивались в баллах по визуально-аналоговой шкале: 1 – отсутствие или минимальная инфильтрация, 2 – незначительная, 3 – умеренная и 4 – выраженная инфильтрация. Подсчет внутриэпителиальных лимфоцитов и нейтрофилов проводился на 1000 клеток эпителия желез (%).

§2.3. Статистический анализ факторов риска

Факторы риска, связанные с гастродуоденальной патологией, подвергались анализу с помощью статистических методов, включая как параметрический, так и непараметрический анализ. Исходная информация была собрана, скорректирована и систематизирована, а затем визуализирована с использованием электронных таблиц в программном обеспечении Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа мы использовали свободную программную среду для вычислений R (версия 3.5.1).

Для количественной оценки эффекта при сравнении относительных показателей, мы применили показатель отношения шансов (OR). Этот показатель определяется как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Расчет показателя отношения шансов проводился на основе данных из таблиц сопряженности с использованием следующей формулы:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

где:

- *a* представляет собой количество событий (например, заболеваний) в группе, подвергнутой воздействию фактора риска.

- *b* представляет собой количество несобытий (например, отсутствие заболеваний) в группе, подвергнутой воздействию фактора риска.

- *c* представляет собой количество событий в контрольной группе.

- *d* представляет собой количество несобытий в контрольной группе.

Этот показатель позволяет оценить отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Величина OR больше 1 указывает на увеличение риска в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, по сравнению с контрольной группой, в то время как OR меньше 1 указывает на снижение риска.

§2.4. Статистическая обработка результатов

В ходе нашего научного исследования полученные результаты прошли обширную статистическую обработку. Для этой цели был задействован персональный компьютер Pentium-IV и пакет программного обеспечения Microsoft Office Excel-2016. Мы применили разнообразные методы статистического анализа, включая как параметрические, так и непараметрические методы, для вычисления различных статистических показателей.

При проведении сравнительного анализа средних показателей, мы использовали критерий Стьюдента (*t*), который позволяет оценить статистическую значимость различий между группами. В процессе анализа, мы также определяли вероятность ошибки (*p*) при проверке нормальности распределения, применяя критерий эксцесса, и оценивали равенство генеральных дисперсий с использованием критерия Фишера.

Уровень достоверности был установлен на уровне менее 0,05 ($P < 0,05$), и результаты считались статистически значимыми, если достоверность была равна или ниже этой пороговой точки.

Для качественных величин, статистическую значимость мы оценивали с использованием χ^2 -критерия и Z-критерия, согласно методам, описанным в работах Гланц С, 1998 и Авива Петри, Кэролайн Сэбин, 2009. Эти методы позволяли провести статистический анализ качественных данных и оценить их значимость. Формула для расчета статистической значимости применяется следующим образом:

$$p1 = \frac{\mu1}{n1} \quad \text{и} \quad p2 = \frac{\mu2}{n2}$$

где:

- $p1$ и $p2$ представляют собой опытные частоты для двух сравниваемых групп,
- $\mu1$ и $\mu2$ представляют соответствующие опытные значения,
- $n1$ и $n2$ представляют размеры выборок для каждой из групп.

Таким образом, результаты считались статистически значимыми, если значение t было равно или больше 2 и уровень достоверности составлял менее 0,05 ($P < 0,05$).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§3.1. Морфологическое строение желудка белых крыс возрастом один и два месяца анатомические особенности

Исследование структурных изменений в желудке белых крыс при экспериментальных язвах раскрывает уникальные анатомические особенности желудка у некоторых лабораторных животных (включая мышей, крыс, морских свинок и хомяков). Эти особенности заключаются в наличии двух отдельных частей желудка: безжелезистой и железистой. Безжелезистая часть начинается непосредственно после пищевода и выстлана многослойным плоским эпителием. За ней следует железистая часть, характеризующаяся однослойным призматическим эпителием, содержащим желудочные железы. Эти две области четко разделяются специализированным ограничивающим гребнем.

Желудок полностью окружен брюшиной. С анатомической точки зрения желудок состоит из четырех частей: кардиальной (рисунок 4), дна (рисунок 5), тела (рисунок 2) и пилорической (рисунок 1,3). Гистологически желудок состоит из следующих слоев:

- tunica mucosa – слизистая оболочка,
- tela submucosa – подслизистая основа,
- tunica muscularis – мышечная оболочка,
- tunica serosa – серозная оболочка.

Рис. 3.1.1. Макрокартина желудка у крысы.



У крыс, мышей и хомяков, в отличие от других видов, большая часть (примерно 2/3) желудка состоит из безжелезистой области. У карликовых свиней безжелезистый эпителий ограничивается малой зоной у кардии. Важно отметить, что желудок человека, а также у кроликов и хорьков, в отличие от вышеуказанных видов, не содержит безжелезистой части.

Важно подчеркнуть, что безжелезистая часть желудка у грызунов выполняет функцию длительного хранения пищи, что может увеличивать время контакта ксенобиотиков со слизистой оболочкой по сравнению с другими видами. Предполагается, что реакция эпителия этой части желудка на исследуемые вещества может быть аналогична реакции пищевода человека, хотя любые обнаруженные изменения в этой зоне требуют тщательной интерпретации.

Таким образом, при анализе патологических изменений и при попытках экстраполировать результаты, полученные на лабораторных животных, на человека, необходимо учитывать эти анатомические различия между видами.



Рисунок 3.1.2. Вид желудочно-кишечного тракта белых крыс в возрасте одного месяца во время аутопсии.



Рисунок 3.1.3. Вид желудочно-кишечного тракта белых крыс в возрасте двух месяцев во время аутопсии.

Слизистая оболочка (*tunica mucosa*) покрывает внутреннюю сторону желудка. Поверхностный эпителиальный слой покрывает слизистую

оболочку. Эпителий желудка состоит из однослойного призматического покровного эпителия (*Epithelioscyti superficialis gastrici* – рисунок 3.1.1,3.1.2). Цвет слизистой оболочки варьируется от бледно-розового до насыщенного красного в зависимости от количества кровеносных сосудов и крови. Основная функция *tunica mucosa* – адаптация к расщеплению пищи в кислой среде. Слизистая оболочка неровная, с множеством больших и малых складок – *plіcae gastricae*, направление и количество которых имеют большое практическое значение. Две из этих складок расположены параллельно малой кривизне и направлены в разные стороны, остальные формируют уникальные формы в остальных частях желудка. Обычно, вещества, которые не задерживаются в желудке, направляются прямо в двенадцатиперстную кишку по "желудочному пути" вдоль малой кривизны. Кроме складок, в слизистой оболочке есть желудочные участки – *areae gastricae*. Между выступами находятся желудочные ямки – *foveolae gastricae*, в которые открываются желудочные железы.

Кардиальные железы (*glandulae cardiacae*) находятся в кардиальном отделе желудка.

Особые желудочные железы (*glandulae gastricae propriae*), которые находятся в большом количестве в области дна и тела желудка. Эти железы содержат главные клетки, вырабатывающие фермент пепсиноген, и обкладочные клетки, производящие соляную кислоту.

Пилорические железы (*glandulae pyloricae*) в основном вырабатывают слизь.

Кроме того, в слизистой оболочке разбросаны лимфатические фолликулы (*folliculi lymphatici*). В выходной части желудка слизистая оболочка формирует кольцевидную складку, которая служит своеобразным клапаном – пилорическим сфинктером (*valvula pylorica*). Этот клапан отделяет желудок с его кислой средой от двенадцатиперстной кишки с ее щелочной средой и выполняет важную функцию в процессе пищеварения.



Рис 3.1.4. Внешний вид желудка белых мышей в возрасте двух месяцев.

Подслизистая основа желудка (*tela submucosa*) состоит из рыхлой неорганизованной соединительной ткани, богатой эластичными волокнами. Этот слой служит связующим звеном между слизистой оболочкой и мышечной стенкой желудка (см. рисунок 3.1.3). В подслизистой основе расположены кровеносные и лимфатические сосуды (см. рисунок 3.1.4), а также структуры MALT (слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани) и нервные сплетения (Мейснеровы сплетения).

Система MALT отвечает за иммунную защиту и содержит большое количество кровеносных сосудов и нервных волокон (в том числе Мейснеровы сплетения). Эта система играет ключевую роль в защите организма от патогенов, проникающих через пищеварительный тракт, обеспечивая иммунный надзор и реакцию на встречу с чужеродными агентами.

3.1.1. Органометрические и морфометрические показатели одномесячных белых беспородных крыс.

При анализе органометрических и морфометрических показателей одномесячных белых крыс были получены следующие результаты: средний вес крысы составил $163 \pm 2,55$ г. Вес желудка крысы составил $0,7 \pm 0,015$ г, длина

желудка - $24 \pm 0,60$ мм, диаметр желудка - $17 \pm 1,4$ мм, а объем желудка - $1,55 \pm 0,15$ мл (см. таблицу 1).

Таблица 3.1.1.

Органометрические и морфометрические показатели месячных белых беспородных крыс.

При микроморфометрических измерениях слоев стенки желудка одномесячных белых крыс были получены следующие результаты:

В кардиальной части:

Толщина слизистого слоя составила $332 \pm 21,5$ мкм,

Подслизистый слой - 85 ± 10 мкм,

Мышечный слой - $215 \pm 20,1$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - $655 \pm 65,8$ мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 50,6%, подслизистый - 12,8%, мышечный - 32,8%.

В фундальной части:

Толщина слизистого слоя - 367 ± 14 мкм,

Подслизистый слой - $97 \pm 13,9$ мкм,

Мышечный слой - $86 \pm 6,1$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 665 ± 10 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 51%, подслизистый - 13%, мышечный - 31%.

В тельной части:

Толщина слизистого слоя - $355 \pm 41,2$ мкм,

Подслизистый слой - 89 ± 6 мкм,

Мышечный слой - $204 \pm 38,2$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 648 ± 14 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 54,7%, подслизистый - 13,8%, мышечный - 31%.

В пилорической части:

Толщина слизистого слоя - $275 \pm 30,1$ мкм,

Подслизистый слой - $155 \pm 7,5$ мкм,

Мышечный слой - $98 \pm 22,1$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 528 ± 30 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 52,0%, подслизистый - 29,3%, мышечный - 18,5%.

Эти данные предоставляют детальное представление о структуре желудочной стенки у одномесячных белых крыс, отображая различия в толщине и процентном соотношении различных слоев в разных частях желудка. Данные измерения помогают понять, как развивается желудок у молодых крыс и могут использоваться в исследованиях для понимания различных аспектов физиологии и патологии желудка.

Таблица 3.1.2.

Органометрические и морфометрические показатели месячных белых беспородных крыс.

Слой желудка	Кардиальная часть	Фундальная часть	Тельная часть	Пилорическая часть
Слизистая оболочка	$332 \pm 21,5$	367 ± 14	$355 \pm 41,2$	$275 \pm 30,1^*$
Подслизистый слой	85 ± 10	$97 \pm 13,9$	89 ± 6	$155 \pm 7,5^*$
Мышечный пол	$215 \pm 20,1$	$86 \pm 6,1^{**}$	$204 \pm 38,2$	$98 \pm 22,1^*$
Общая толщина	$655 \pm 65,8$	$665 \pm 10^*$	648 ± 14	$528 \pm 30^*$

Примечание: R – достоверность различий между толщины слоев стенки желудка у одномесячных белых крыс в процентном соотношении. (- $p < 0,05$) (** - $p < 0,01$)*

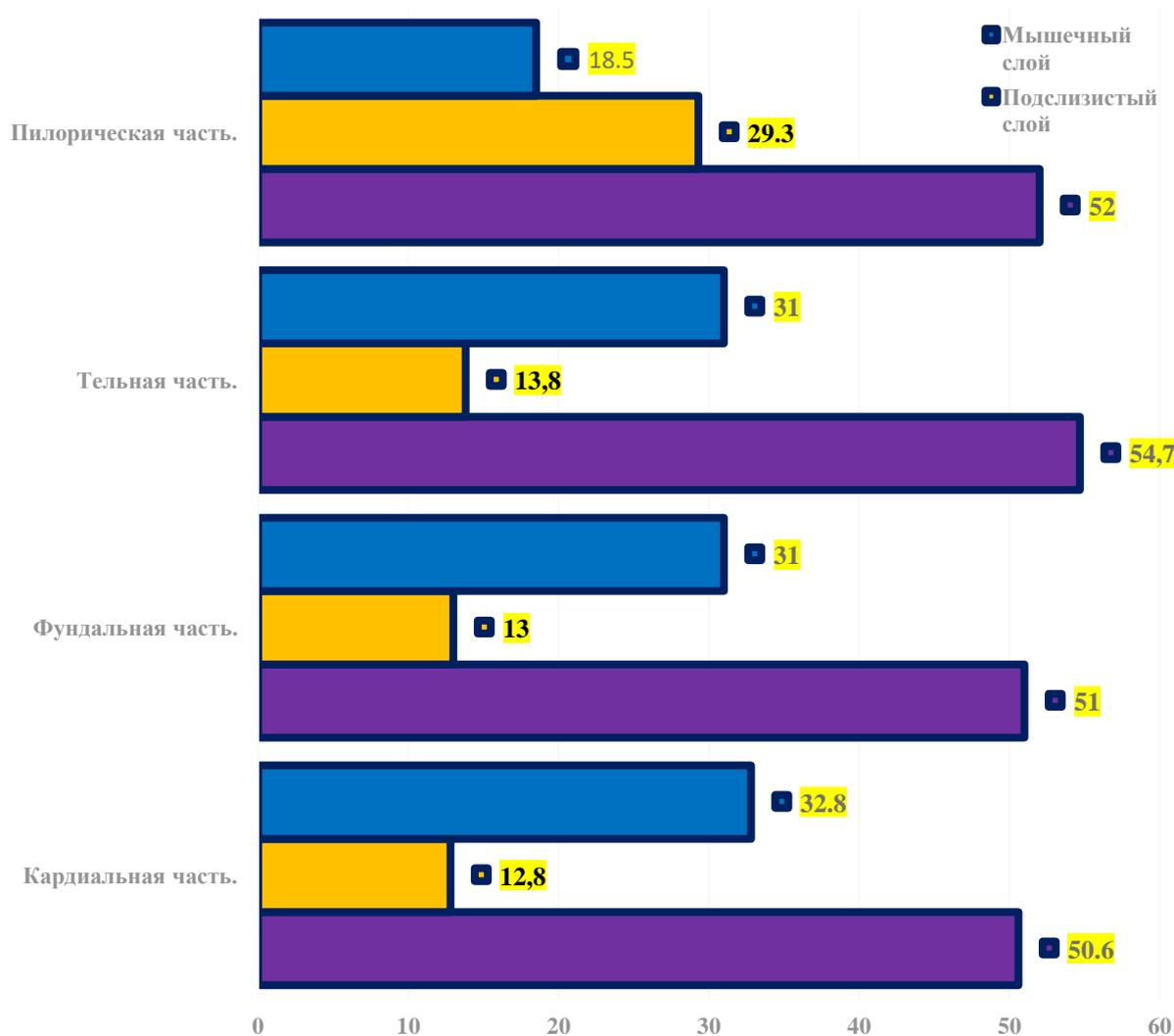


Рис. 3.1.10. Исследование толщины слоев стенки желудка у одномесячных белых крыс в процентном соотношении.

3.1.2. Макро-морфометрические показатели двухмесячных белых крыс.

При анализе макроморфометрических показателей двухмесячных белых крыс были получены следующие результаты:

Средний вес крысы составил $193 \pm 2,85$ г.

Вес желудка крысы составил $0,8 \pm 0,015$ г.

Длина желудка была измерена как $27 \pm 0,65$ мм.

Диаметр желудка составил $19 \pm 1,4$ мм.

Объем желудка составил $1,85 \pm 0,14$ мл.

Эти данные указаны в таблице 2 и предоставляют ценную информацию о размерах и массе тела, а также о параметрах желудка у двухмесячных белых

крыс. Полученные результаты могут быть использованы для сравнения с другими возрастными группами или для исследований, связанных с развитием и здоровьем желудочно-кишечного тракта у грызунов.

При микроморфометрических измерениях слоев стенки желудка двухмесячных белых крыс были получены следующие результаты:

В кардиальной части:

Толщина слизистого слоя составила $372 \pm 23,5$ мкм,

Подслизистый слой - 98 ± 10 мкм,

Мышечный слой - $235 \pm 20,1$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - $785 \pm 60,8$ мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 47,4%, подслизистый - 12,5%, мышечный - 30%.

В фундальной части:

Толщина слизистого слоя - 397 ± 16 мкм,

Подслизистый слой - $103 \pm 15,9$ мкм,

Мышечный слой - $97 \pm 6,3$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 658 ± 10 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 60,3%, подслизистый - 15,6%, мышечный - 14,7%.

В тельной части:

Толщина слизистого слоя - $401 \pm 42,2$ мкм,

Подслизистый слой - 97 ± 6 мкм,

Мышечный слой - $214 \pm 38,2$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 781 ± 14 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 51,3%, подслизистый - 12,4%, мышечный - 27,4%.

В пилорической части:

Толщина слизистого слоя - $295 \pm 31,1$ мкм,

Подслизистый слой - $165 \pm 7,9$ мкм,

Мышечный слой - $108 \pm 24,1$ мкм,

Общая толщина стенки желудка - 643 ± 31 мкм.

Процентное соотношение слоев: слизистый слой составляет 48,9%, подслизистый - 25,7%, мышечный - 16,8%.

Эти данные, представленные в таблице 3.1.4., дают ценное понимание морфологического развития желудка у двухмесячных белых крыс, отображая различия в толщине и процентном соотношении различных слоев в разных частях желудка. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований физиологии и патологии желудка у грызунов.

Таблица 3.1.4.

Микроморфометрические измерения слоев желудка 2-месячных белых беспородных крыс

Слой желудка	Кардиальная часть	Фундальная часть	Тельная часть	Пилорическая часть
Слизистая оболочка	$372 \pm 23,5$	397 ± 16	$401 \pm 42,2$	$295 \pm 31,1^*$
Подслизистый слой	$98 \pm 10,0$	$103 \pm 15,9$	$97 \pm 6,0$	$165 \pm 7,9^*$
Мышечный пол	$235 \pm 20,1$	$97 \pm 6,3^{**}$	$214 \pm 38,2$	$108 \pm 24,1^*$
Общая толщина	$785 \pm 60,8$	$658 \pm 10^*$	781 ± 14	$643 \pm 31^*$

Примечание: p - уверенность в различиях между кардиальной частью желудка и другими частями желудка у белых беспородных крыс (- $p \leq 0,05$) ** - $p \leq 0,01$).*

Таблица представляет собой микроморфометрические измерения слоев желудка 2-месячных белых беспородных крыс и включает четыре основные части желудка: кардиальную, фундальную, тельную и пилорическую. Измерения выполнены для трех слоев: слизистой оболочки, подслизистого слоя и мышечного пола, а также указана общая толщина каждой части желудка.

В кардиальной части желудка слизистая оболочка имеет толщину $372 \pm 23,5$ мкм, подслизистый слой — $98 \pm 10,0$ мкм, мышечный пол — $235 \pm 20,1$ мкм, общая толщина составляет $785 \pm 60,8$ мкм. В фундальной части

наблюдаются следующие значения: слизистая оболочка — 397 ± 16 мкм, подслизистый слой — $103 \pm 15,9$ мкм, мышечный пол — $97 \pm 6,3$ мкм**, общая толщина — 658 ± 10 мкм*. Тельная часть характеризуется толщиной слизистой оболочки в $401 \pm 42,2$ мкм, подслизистого слоя — $97 \pm 6,0$ мкм, мышечного пола — $214 \pm 38,2$ мкм и общей толщиной 781 ± 14 мкм. В пилорической части измерены следующие значения: слизистая оболочка — $295 \pm 31,1$ мкм*, подслизистый слой — $165 \pm 7,9$ мкм*, мышечный пол — $108 \pm 24,1$ мкм*, общая толщина — 643 ± 31 мкм*.

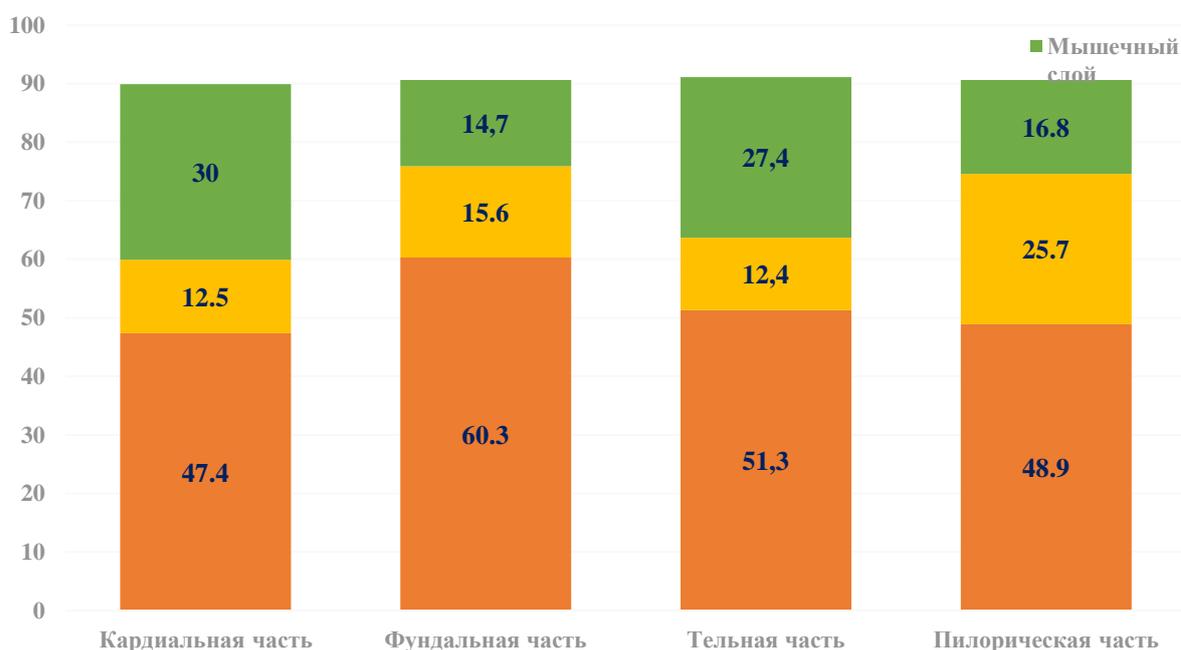


Рис. 3.1.11.. Исследование слоев стенки желудка двухмесячных белых крыс в процентном соотношении.

§3.2. Влияние индометацина и уксусная кислота на процессы ульцерогенеза в желудке в эксперименте.

Эрозии представляют собой начальную стадию повреждения слизистой оболочки желудка, характеризующуюся точечными кровоизлияниями. Они ограничиваются поверхностным слоем и не проникают в более глубокие мышечные слои. Эрозии обычно возникают в течение нескольких часов и имеют тенденцию к быстрому заживлению за счет регенерации эпителия. Это отличает их от более глубоких и серьезных повреждений, таких как острые и хронические язвы, которые проникают в более глубокие слои слизистой

оболочки и мышечного слоя, требуют более длительного времени для заживления и часто сопровождаются более серьезными клиническими проявлениями.

Основные признаки *острой язвы* – это некроз, воспалительный экссудат и незрелая гранулированная ткань. *Хронические язвы* доходят до серозной оболочки.

В ходе предклинических испытаний часто используют пероральное или внутрижелудочное введение препаратов, и при этом важно адекватно оценить обнаруженные патоморфологические изменения в желудке. Такие изменения могут быть следствием локального раздражения, проявляющегося через дегенерацию, некроз, воспаление и пролиферацию, и требуют точного определения механизмов повреждения слизистой оболочки для каждого метода введения. Необходимо различать патологические изменения от артефактов, связанных с введением препаратов и обработкой образцов.

Материал для многоаспектного анализа был получен после умерщвления крыс на различных этапах после введения индометацина и уксусной кислоты - на 7, 14, 21 день и через день после последнего введения. Гистологические данные показали, что на седьмой день происходит поражение всех слоев слизистой оболочки желудка. У контрольных животных неповрежденная слизистая оболочка образует свес над язвой, противоположный край язвы пологий, а слизистая соприкасается с мышцами на нависающем крае. На дне язвы выявлен толстый слой некротизированной ткани без четкого отграничения от здоровых тканей. Обнаружено разрушение мышечного слоя и фрагментация мышечных клеток, интенсивная клеточная инфильтрация в тканях дна язвы и стенке желудка. Вокруг язвы клетки расположены хаотично, строма пропитана фибрином, а кровеносные сосуды на периферии расширены. В соседних тканях наблюдаются деструктивные изменения в эпителии, с расширением просветов желез и деформацией клеток. Поверхностный слой язвы содержит некротические массы, слизь и фибрин, с инфильтрацией клеток в слизистую оболочку – это зона детрита,

индицирующая активность язвенного процесса. Процесс очищения язвы начинается с краев, где новый эпителий подрастает и отслаивает некротические массы.

На 14-й день после индукции язвы наблюдаются поверхностные кровоизлияния и заметные эрозии в желудках всех крыс. Микроскопический анализ показывает, что поражения проникают глубоко в подслизистую и мышечную оболочки. На язвенных дефектах присутствует толстый слой гнойно-некротических масс. Гастростаз и расширение желудочной стенки указывают на сбой в тонусе гладкой мускулатуры. В грануляционной ткани преобладают фибробласты, расположенные хаотично и горизонтально, в то время как коллагеновые волокна разрыхляются, вероятно, под воздействием протеолитических ферментов.

Глубокие слои грануляционной ткани характеризуются воспалительными изменениями вен и артерий, с периваскулярной лимфо- и плазмноклеточной инфильтрацией. Сосуды на дне и краях язв испытывают значительные изменения, включая воспалительную инфильтрацию и фибриноидный некроз стенок.

Согласно В.Т. Ивашкину и др. (1990) и Zhang X.B. et al. (1991), целостность слизистой оболочки желудка и кишечника зависит от кровоснабжения. Нарушения кровотока могут приводить к многочисленным эрозивно-язвенным поражениям.

К 21-му дню в контрольной группе крыс грануляционная ткань становится однородной, но толщина её варьируется. Пучки коллагеновых волокон беспорядочно переплетаются. Стенки сосудов утолщены, а в мышечной оболочке формируется рубцовая ткань, сопровождаемая лимфостазом в лимфатических сосудах. Вокруг язвы видны глубокие атрофические изменения. Лейкоцитарная инфильтрация присутствует в подслизистом слое и мышечной оболочке, а в соединительной ткани подслизистого слоя также обнаруживаются деструктивные изменения.

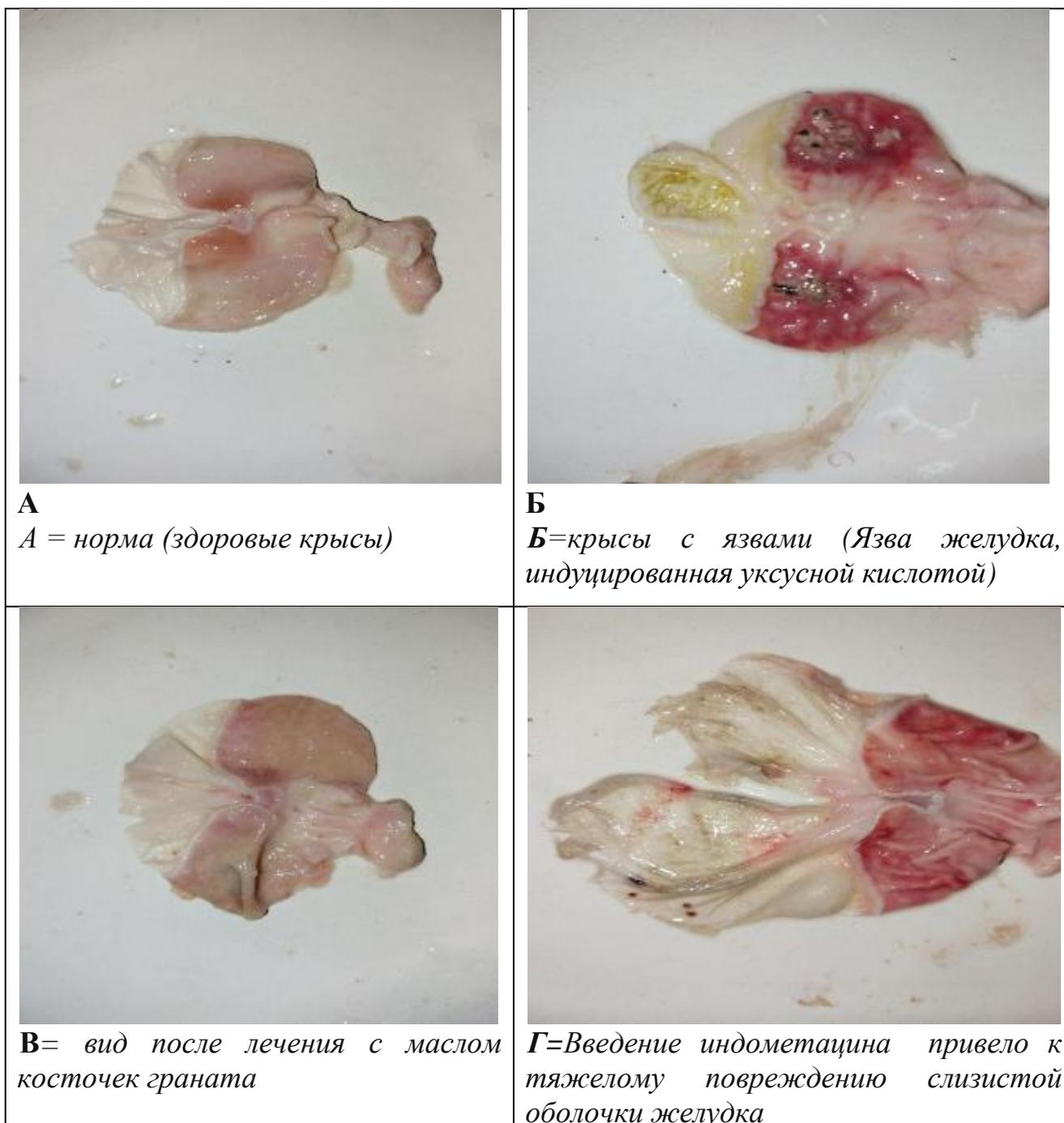


Рисунок 7. Макроскопический аспект хронической язвы желудка, вызванной уксусной кислотой и индометацином.

Моделирование индометациновых язв желудка осуществлялось на 40 белых крысах согласно утвержденной методике Derelanko M.G., Long G.T. (1980). Индометацин вводили интрагастрально в дозировке 25 мг/кг на голодный желудок, используя водно-твиновую смесь. В контрольной группе животным администрировали ту же смесь без активного вещества. Через 24 часа после введения ульцерогена, крыс подвергали эвтаназии с последующим

извлечением и осмотром желудков для оценки состояния слизистой и подсчета язв.

В экспериментальных группах отмечались следующие результаты: в группе с индометациновыми язвами среднее количество язв на одно животное составило 2-3 с 100% случаев образования язв, а после лечения — 1-2 язвы с 78% эффективности. В группе с уксусной кислотой среднее количество язв на животное составляло 4-5, с также 100% случаев язв.

Ацетатные язвы моделировали на 48 крысах, используя стандартный подход. После индукции язв, животные были исключены из эксперимента путем наркотизации эфиром. Диаметр язвенных дефектов измеряли, после чего желудки фиксировали для гистологии. Для микроскопического анализа использовали окраски гематоксилином и эозином, а также Моури и Ван-Гизону для гистохимического исследования.

Анализ полученных нами данных позволяет оценить эффективность лечения язв желудка, индуцированных индометацином и уксусной кислотой. В таблице 2 представлены данные по группам: язвы, вызванные индометацином (40 случаев), язвы, вызванные уксусной кислотой (48 случаев), после лечения (не указано количество), и контрольная группа (20 случаев). Рассмотрение каждого показателя дает следующую картину:

Гиперемия: Высокий процент гиперемии наблюдался в обеих группах с индуцированными язвами (92% и 100% соответственно), что указывает на выраженное воспаление. После лечения процент гиперемии снизился до 52.8%, что свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса.

Единичные незначительные повреждения: В обеих экспериментальных группах наблюдалось 100% случаев единичных незначительных повреждений, что указывает на начальную стадию язвенного поражения. После лечения этот показатель также составил 52.8%, демонстрируя положительный эффект терапии.

Множественные повреждения: В обеих группах с индуцированными язвами было зафиксировано около 80% случаев множественных повреждений.

После лечения их количество снизилось до 50%, что указывает на эффективность применяемых терапевтических методов.

Значительные и множественные повреждения: Наблюдались в 17.5% и 16% случаев в группах с индуцированными язвами, показывая тяжелую форму поражения слизистой. После лечения данный показатель снизился до 20%, что может свидетельствовать о некотором улучшении состояния.

Грубые повреждения: Охватывающие всю поверхность слизистой оболочки, наблюдались в меньшем количестве случаев (2.5% и 4.1%) в группах с индуцированными язвами. После лечения грубые повреждения не были зафиксированы, что является показателем высокой эффективности лечения.

Таблица 2

Сравнительный анализ степени повреждений слизистой оболочки желудка при язвах, индуцированных индометацином и уксусной кислотой, и их изменение после лечения

Категория повреждений	Язва желудка, индуцированная индометацином (40)	Язва желудка, индуцированная уксусной кислотой (48)
Гиперемия	38 (92%)	48 (100%)
Единичные незначительные повреждения (1 или 2 точечных кровоизлияния)	31(77,5%)	10 (20,8%)
Множественные повреждения (эрозии, точечные кровоизлияния)	9(22,5%)	38 (79,1%)
Значительные и множественные повреждения слизистой оболочки (эрозии, кровоизлияния)	8(14,5%)	32(67%)
Грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой оболочки (массивные кровоизлияния, эрозии, перфорации)	1(2,5%)	2(4,1%)

В контрольной группе присутствуют все виды повреждений, что говорит о стандартной картине течения заболевания без лечения.

В целом, анализ данных указывает на значительное снижение всех видов повреждений после лечения, что демонстрирует эффективность применяемого терапевтического подхода в уменьшении язвенных поражений желудка.

3.2.1. Морфологические изменения желудка одно- и двухмесячных белых беспородных крыс после индукции язвенной болезни

Язва желудка может располагаться в различных частях желудка. В зависимости от местоположения, она может быть обнаружена на малой кривизне, в теле и антруме, а также в субкардиальной области. Язвы, расположенные на большой кривизне и в фундальной части, считаются более опасными. Они обычно имеют неровные края, нарушенный окружающий рельеф и больший диаметр по сравнению с глубиной (плоские язвы). Морфологическим субстратом язвенной болезни являются хронические рецидивирующие язвы. Стадии формирования включают эрозии и острые язвы.

Острые язвы чаще всего находятся в поверхностном слое слизистой оболочки (см. рисунки 5,6,7,8). Иногда они могут проникать через весь слизистый слой, но не выходить за его пределы (см. рисунки 1,2,3,4). В редких случаях, в качестве исключения, острые язвы могут затрагивать подслизистый и мышечный слои (см. рисунок 9). Это зависит от количества и токсичности воздействующего агента.

Таким образом, локализация и глубина проникновения язвы, а также стадия развития болезни, влияют на её характеристики и потенциальную опасность для здоровья пациента.

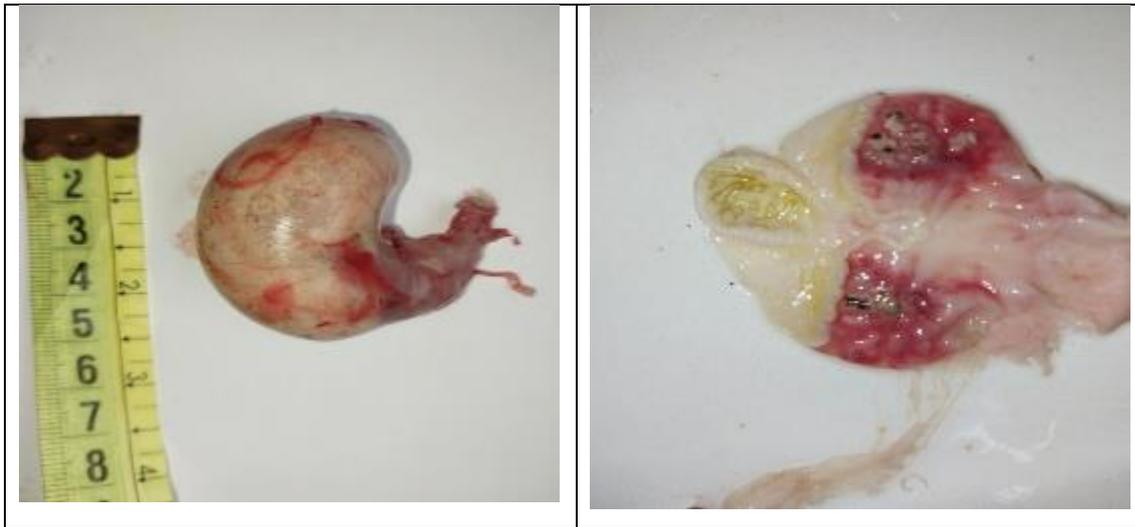


Рис. 3.1.2.1. Макроскопическая картина язвы желудка белых беспородных крыс.

Под микроскопом острые язвы имеют вид конусообразных разрывов, при этом их вершина направлена в сторону дна слизистого слоя (см. рисунки 5,6,9,10). Внутренность разрыва часто бывает чистой, иногда содержит остатки пищи, некротизированные эпителиальные клетки слизистой оболочки или аморфные вещества (см. рисунки 4,5,9,10). Кровоизлияния встречаются редко. Дно язвы часто бывает чистым (см. рисунки 1,2), но в некоторых случаях может иметь темно-коричневый оттенок. Темно-коричневый цвет обычно является результатом реакции кровяных элементов с желудочным соком, в результате чего образуется хлорид гематина (см. рисунок 3).

Эти микроскопические характеристики острых язв желудка дают важное представление о природе их формирования, включая факторы, такие как травматическое повреждение слизистой оболочки, воздействие желудочного сока на поврежденные ткани и последующие патологические изменения. Это знание помогает в диагностике и выборе подходящих методов лечения язвенной болезни.

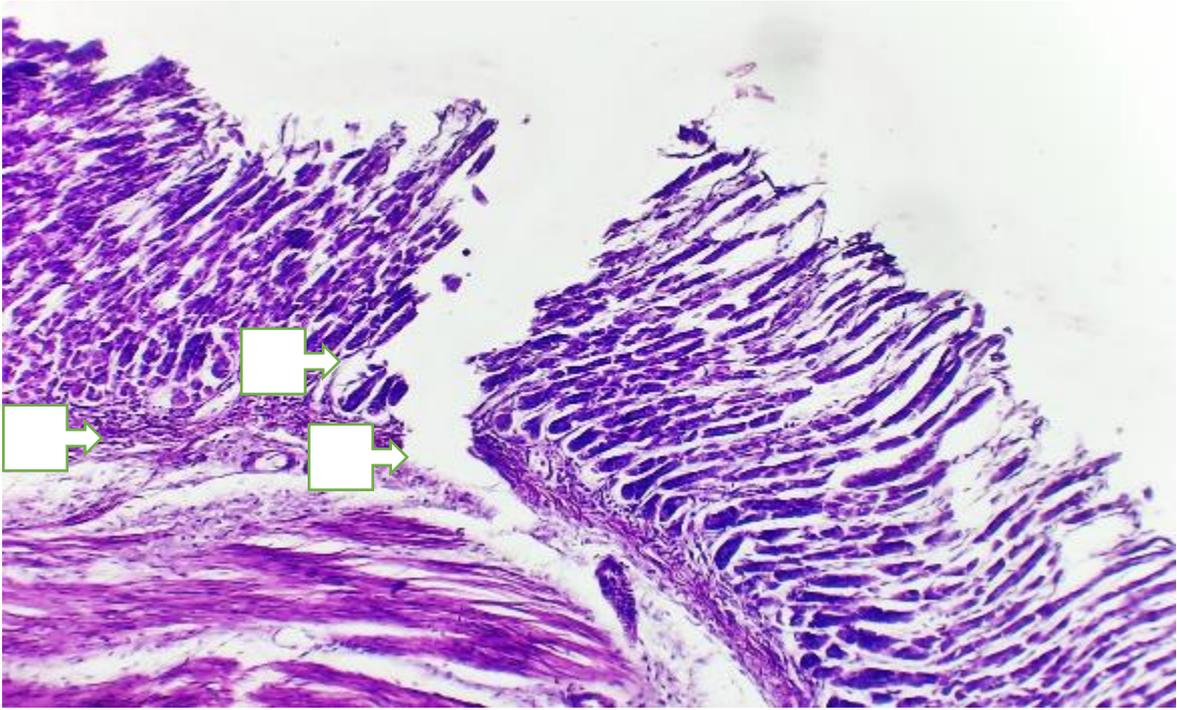


Рис. 3.1.2.3. Морфометрия язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

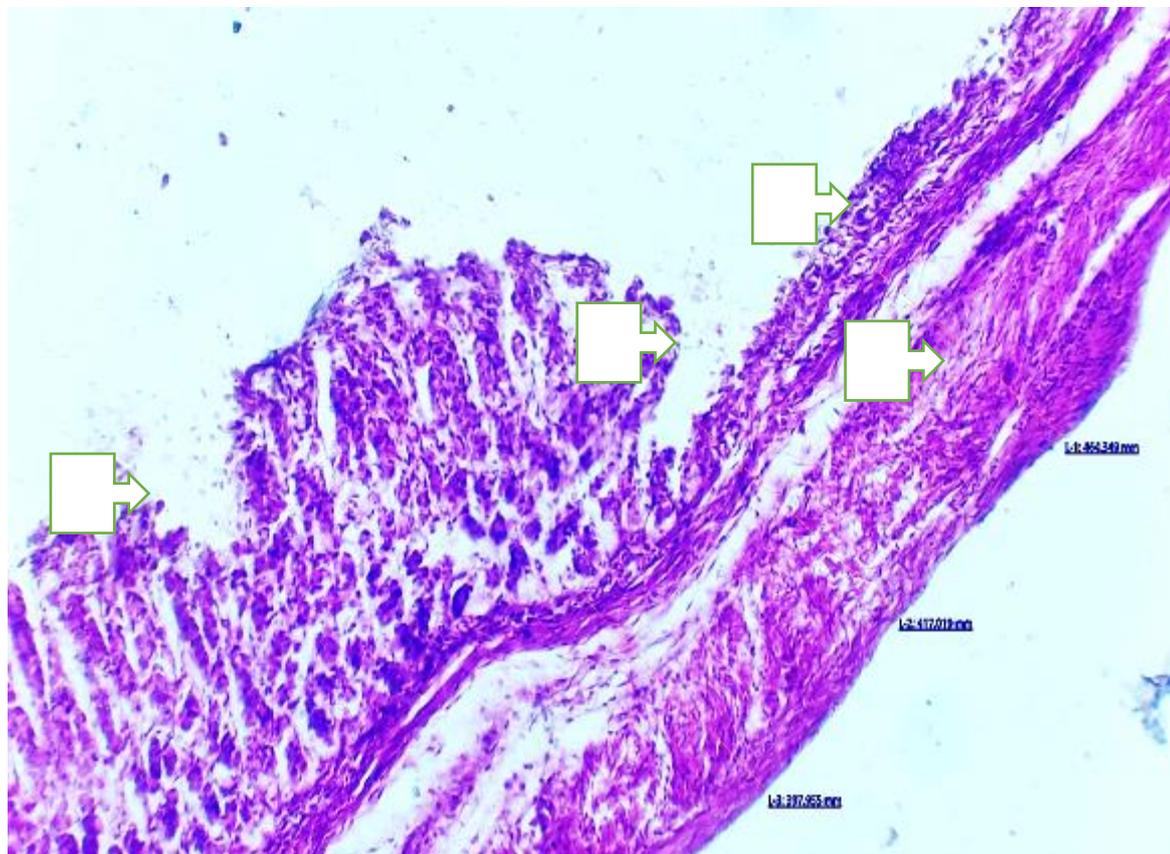
На рисунке 3.1.2.3 представлена детализированная морфометрия острой язвы желудка, окрашенная гематоксилин-эозином с увеличением 10x10 ок. Это изображение визуализирует ключевые структурные изменения в желудке, связанные с язвенной болезнью, и предоставляет ценную информацию о её морфологии и развитии.

Первый элемент, который привлекает внимание, — это туб острого язвенного поражения, представляющий собой глубокое углубление в слизистой оболочке желудка, которое распространяется в глубину тканей. Этот участок характеризуется значительным разрушением тканей, вызванным активными патологическими процессами.

Далее следует зона острой эрозии, где слизистый слой испытывает повреждения, но мышечный слой остается незатронутым. Это указывает на то, что процесс разрушения тканей находится на начальной стадии, где поверхностные слои слизистой оболочки подверглись эрозии, но более глубокие слои все еще сохраняют свою целостность.

Граница язвы, является критически важной для понимания динамики заживления и распространения патологического процесса. Эта область

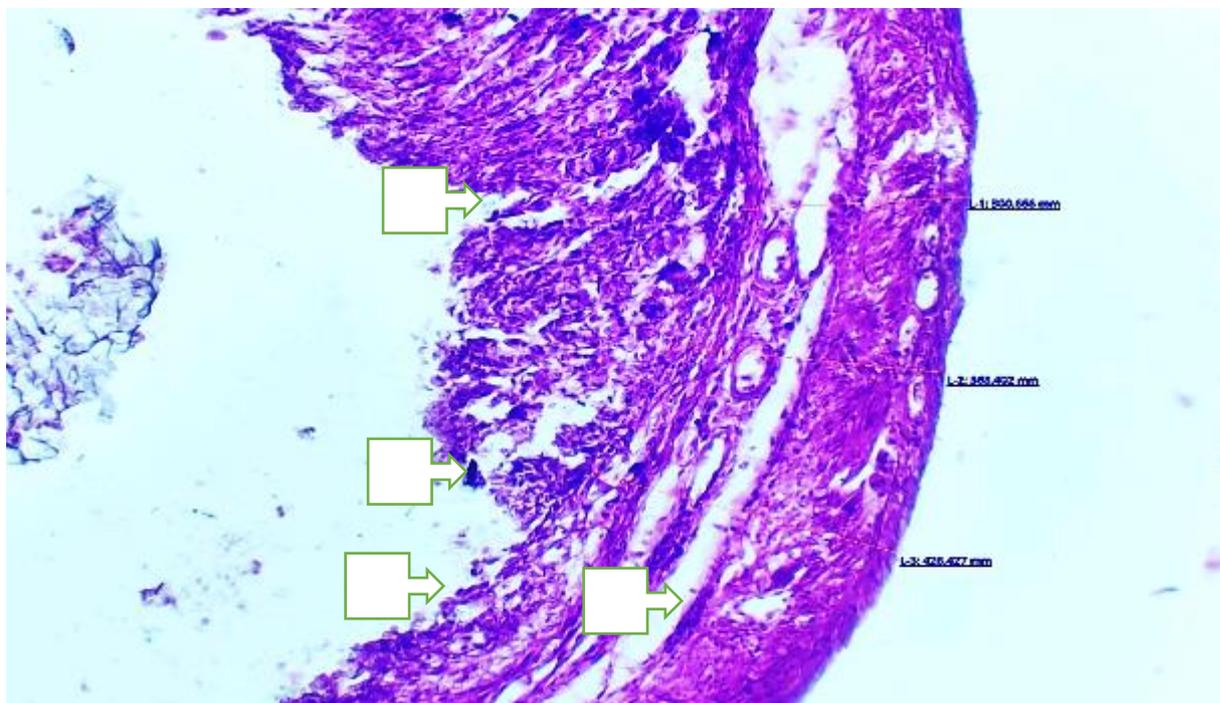
демонстрирует переход от здоровых тканей к пораженным, и именно здесь активно происходят процессы воспаления, регенерации и возможного расширения язвенного процесса.



**Рис. 3.1.2.4. Морфологическое строение тело желудка.
Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.**

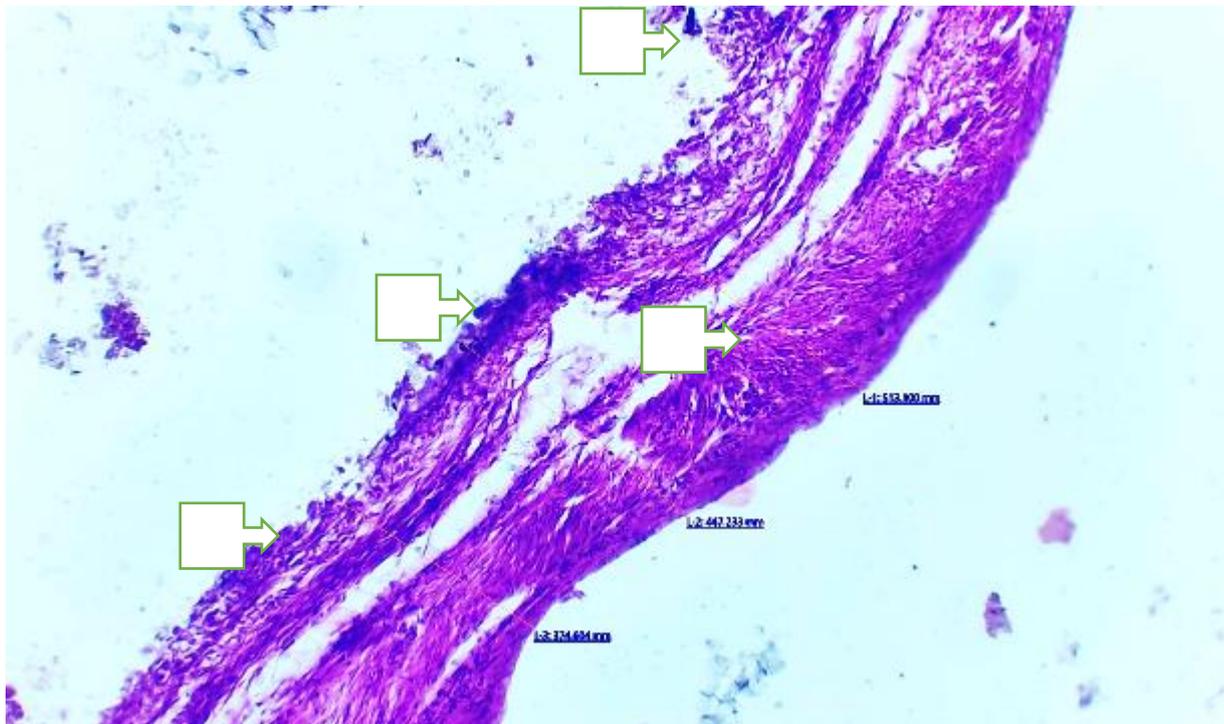
На рисунке 3.1.2.4 наглядно показаны различные аспекты морфометрии острого язвенного поражения желудка, окрашенного гематоксилин-эозином. Глубина и серьёзность разрушения тканей в зоне острого язвенного поражения демонстрируются через изучение дно язвы, где наблюдается значительное повреждение. В этой же области присутствует острая эрозия, где слизистый слой испытывает увечья, но мышечный слой остается неповрежденным, что свидетельствует о начальной стадии поражения. Граница язвы подчеркивает переход от пораженных участков к здоровым, где активно идут процессы воспаления и заживления. Дополнительно, особое внимание уделено основанию язвы, включающему подслизистый и мышечный слои, размеры которых важны для оценки глубины и обширности поражения. Рисунок

представляет собой ценный источник информации, позволяющий детально рассмотреть и проанализировать морфологические изменения, связанные с острым язвенным процессом в желудке.



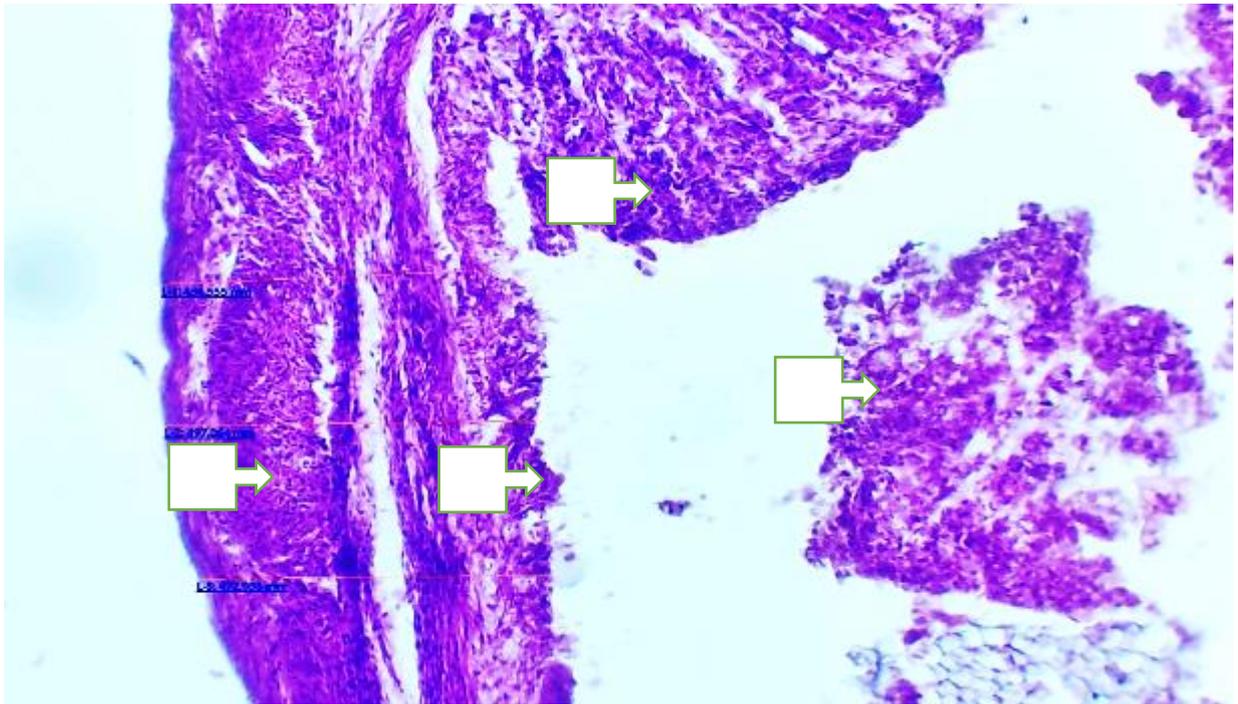
***Рис. 3.1.2.5. Морфологическое строение тело желудка.
Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.***

На рисунке 3.1.2.5 наглядно показаны детали морфометрии острого язвенного поражения желудка, окрашенные гематоксилин-эозином. Визуализация обеспечивает увеличение 10x10 ок, что позволяет детально рассмотреть структуру и глубину поражения. Наблюдается острый язвенный дно, где заметно выражено разрушение тканей, отражающее активность и серьезность язвенного процесса. Демонстрируется также область острой эрозии, где слизистый слой подвергается повреждению, однако мышечный слой остается незатронутым, что указывает на ограниченное распространение поражения. Граница язвы четко отделяет пораженные участки от здоровых, подчеркивая активные процессы воспаления и возможного заживления. Особое внимание уделено основанию язвы, включающему подслизистый и мышечный слои, чьи размеры критически важны для понимания степени проникновения язвы.



***Рис. 3.1.2.6. Морфологическое строение тело желудка.
Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.***

В визуализации на рисунке 3.1.2.6 наблюдается воспалительный инфильтрат в тубе острой язвы, где активные воспалительные и иммунные процессы создают сложную сеть реакций, способствующих развитию и заживлению поражения. Демонстрируются также темные пятна - гематин хлорид, которые указывают на наличие кровоизлияний и гемолиза в области язвы, отражая интенсивность и агрессивность патологического процесса. Яра чегараси четко отделяет пораженные участки от здоровых тканей, иллюстрируя границу между воспалением и нормальной структурой. Важное внимание уделяется также основанию язвы, включая подслизистый и мышечный слои, размеры которых критически важны для оценки глубины и обширности поражения.



***Рис. 3.1.2.7. Морфологическое строение фундальной части желудка.
Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.***

На рисунке 3.1.2.7. детализированно иллюстрируется воспалительный инфильтрат в дно острого язвенного поражения, подчеркивая активность иммунных реакций и интенсивность воспалительного процесса. В области границы язвы в слизистой оболочке наблюдается отек и фибриноидное воспаление, свидетельствующее о глубоком воспалительном ответе и характеризующее состояние ткани в периферийных участках поражения. Основание язвы, включающее подслизистый и мышечный слой, демонстрируется с указанием их размеров, что важно для оценки обширности и глубины поражения. Особое внимание уделено участкам с некробиозом, где видны отмирающие эпителиальные клетки и аморфные вещества, что указывает на серьезность разрушения и глубину патологического процесса.

При изучении острой язвы под микроскопом в основании язвы в базальной мембране слизистого слоя, подслизистом слое, мышечном и серозном слоях обнаруживаются отек, плотное наполнение кровеносных сосудов, деформация их интимы, а также периваскулярные воспалительные инфильтраты (см. рисунки 1,2,3,4,5). Вокруг язвы в слизистом слое можно увидеть отек и воспалительный инфильтрат, а также нити фибрина (см.

рисунки 5,6,9,10). В некоторых областях наблюдения также обнаруживается отек слизистых оболочек, кровоизлияния, фокальный некроз эпителиальных клеток с отслаиванием и формированием мелких дефектов. Эти дефекты называются эрозиями (см. рисунки 7,8).

Эти изменения указывают на активный воспалительный процесс и повреждение тканей, характерные для острой фазы язвенного заболевания. Отек, кровоизлияния, некроз и формирование эрозий являются типичными признаками острой язвы, что требует своевременной и адекватной медицинской помощи для предотвращения дальнейших осложнений.

Основное внимание на 3.1.2.8. привлекает воспалительный инфильтрат в дно острого язвенного поражения, который имеет лопатообразную форму, указывая на специфическое распределение воспалительного процесса в этой области, что говорит о том, что иммунные реакции активно вовлечены в борьбу с патологическим процессом и способствуют формированию уникальной структуры поражения.

Граница язвы в слизистой оболочке характеризуется отеком и фибриноидным воспалением, что является свидетельством активного воспалительного ответа, который распространяется и на периферийные участки. Эти изменения не только показывают границы поражения, но и указывают на динамику воспалительного процесса.

Особое внимание заслуживают изменения в основании язвы, включая подслизистый и мышечный слои. Измерения этих слоев дают представление о глубине проникновения и серьезности язвенного поражения. Наличие некробиоза, обозначенного отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами, подчеркивает разрушительные последствия язвенного процесса для тканей желудка.

Эрозия представляет собой поверхностный дефект слизистого слоя, который поражает ткань вплоть до мышечной пластинки, но обычно не распространяется на мышечный слой. Эти дефекты обычно невелики по размеру, возникают остро в результате некроза слизистой оболочки и

пропитываются кровью, образуя темные, коричневатые налеты на дне и краях, которые формируют дефекты, напоминающие язвы. Под микроскопом в основании эрозии обнаруживается кислый гематин и лейкоцитарный инфильтрат.

Многие эрозии со временем эпителизируются, то есть на их месте формируется новый слой эпителия, однако этот процесс не всегда наблюдается при всех язвенных заболеваниях. Таким образом, эрозии являются менее серьезным состоянием по сравнению с полноценными язвами, поскольку они затрагивают только поверхностные слои слизистой оболочки и имеют потенциал для полного заживления. Однако без должного лечения и контроля эрозии могут прогрессировать до более глубоких язв, что увеличивает риск серьезных осложнений.

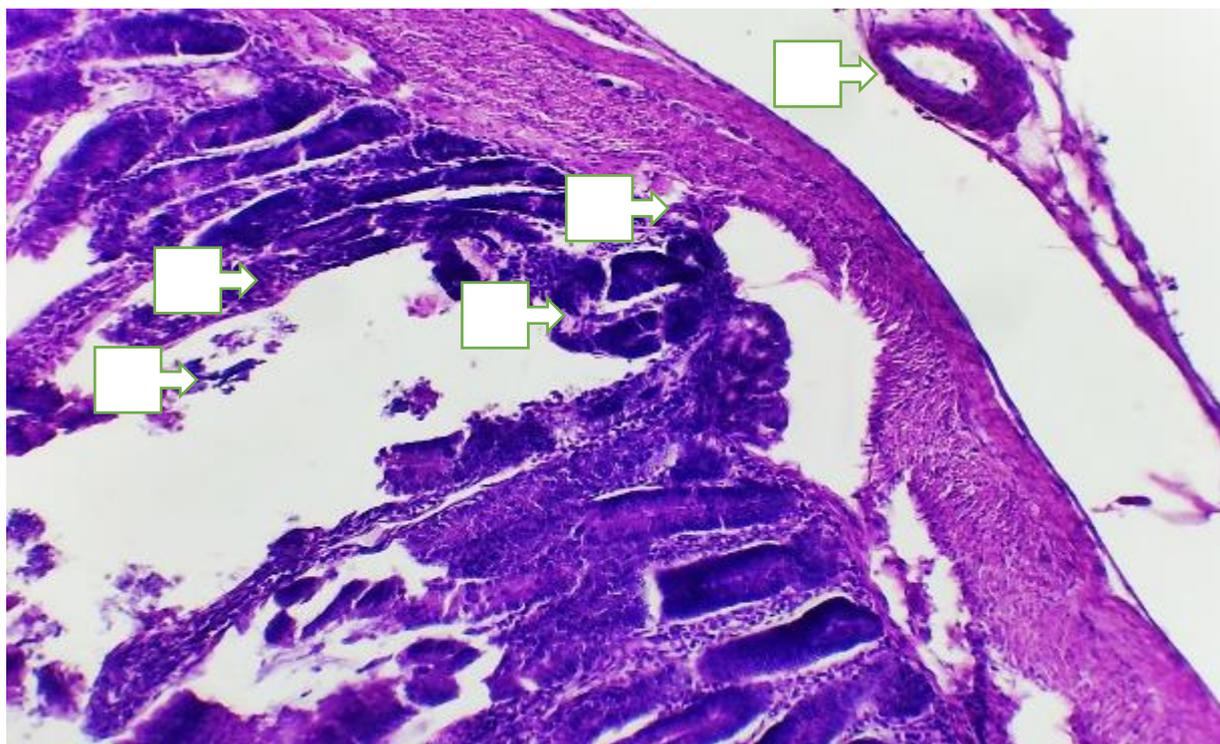


Рис 3.1.2.9. Морфология язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

В самом эпицентре патологического процесса располагается воспалительный инфильтрат в дно острого язвенного поражения, имеющий лопатообразную форму, что свидетельствует о специфичной организации воспалительного ответа, обусловленной внутритканевыми процессами (Рис. 3.1.2.9.).

Граница язвы в слизистом слое охвачена отеком и фибриноидным воспалением, что отражает интенсивное воспалительное воздействие на периферийные участки. Эти изменения не просто обозначают пределы поражения, они являются визуализацией активной борьбы организма с патологией.

В основании язвы, включающем подслизистый и мышечный слои, прослеживается глубина и масштабы структурного ущерба. Некробиоз, обозначаемый отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами, ярко иллюстрирует разрушительные последствия, которые несет в себе язвенный процесс.

Особую тревогу вызывает деформация сосудов в серозном слое и периваскулярный отек с воспалительным инфильтратом, свидетельствующий о расширении воспаления за пределы первично пораженных тканей. Эти изменения не только характеризуют текущее состояние поражения, но и подчеркивают потенциальную угрозу для распространения патологического процесса.

В острой фазе язвенной болезни дно язвы быстро меняется, так как на нем и по краям образуются зоны фибриноидного некроза, которые покрываются фибринозно-гнойным экссудатом. Снизу это область окружают плотные стенки кровеносных сосудов и клеточный инфильтрат, содержащий полиморфноядерные лейкоциты. В самом низу язвы располагается грубая соединительная ткань. Острое ухудшение язвы свидетельствует не только о экссудативно-некротических изменениях на дне язвы, но и о фибриноидном некрозе сосудов, а также о мукозном и фибриноидном некрозе соседних тканей. Образование новых очагов некроза на дне язвы способствует ее расширению в ширину и глубину, что в свою очередь может привести к разрушительным осложнениям.

Эти изменения подчеркивают серьезность и динамичность острой фазы язвенной болезни и необходимость своевременного и эффективного лечения, чтобы предотвратить дальнейшее ухудшение и возможные осложнения.

Сложность патологических изменений, начиная с туба острого язвенного поражения, который принимает лопатообразную форму и указывает на специфичность распределения воспалительного процесса и степени его прогрессирования представлена на рисунке 3.1.2.10.

Замечено, что в зоне дна поражена мускульная пластинка слизистой оболочки, в то время как железы остаются относительно целыми, что свидетельствует о селективности разрушения тканей в ходе патологического процесса. Этот аспект подчеркивает динамику развития язвы и возможные пути её локализации и распространения. Граница язвы в слизистом слое пронизана отеком и фибриноидным воспалением, что является ярким свидетельством активного воспалительного ответа, охватывающего и периферийные участки поражения. Эти изменения являются не только маркерами границ поражения, но и отражают активность и масштаб воспалительного процесса.

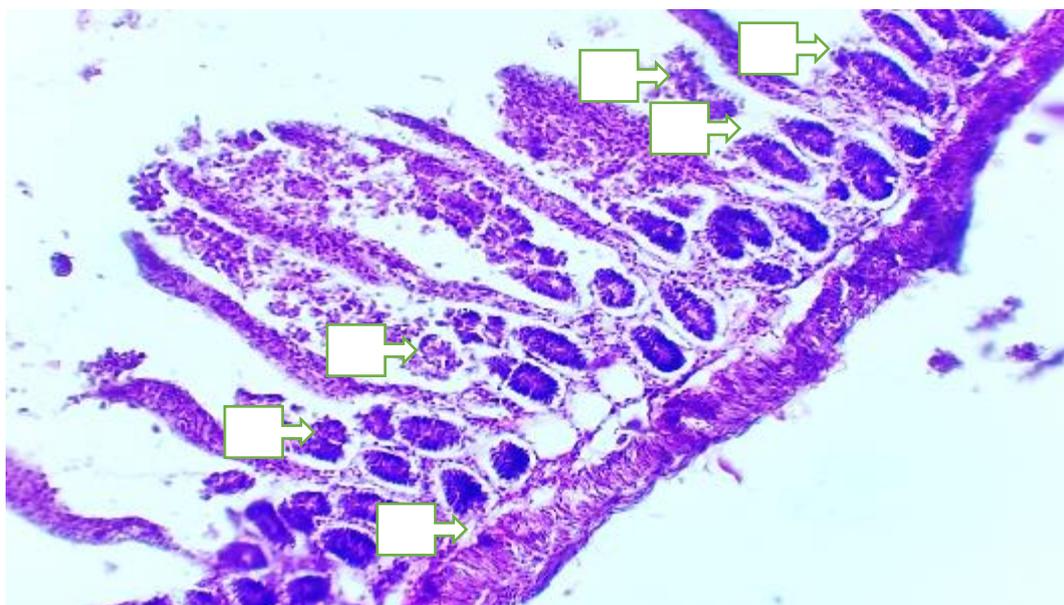


Рис. 3.1.2.10. Морфология язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Особое внимание уделяется изменениям в основании язвы, включая подслизистый и мышечный слои. Здесь отчетливо видны следы некробиоза, обозначаемые отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами. Эти изменения являются свидетельством разрушения тканей и глубины поражения.

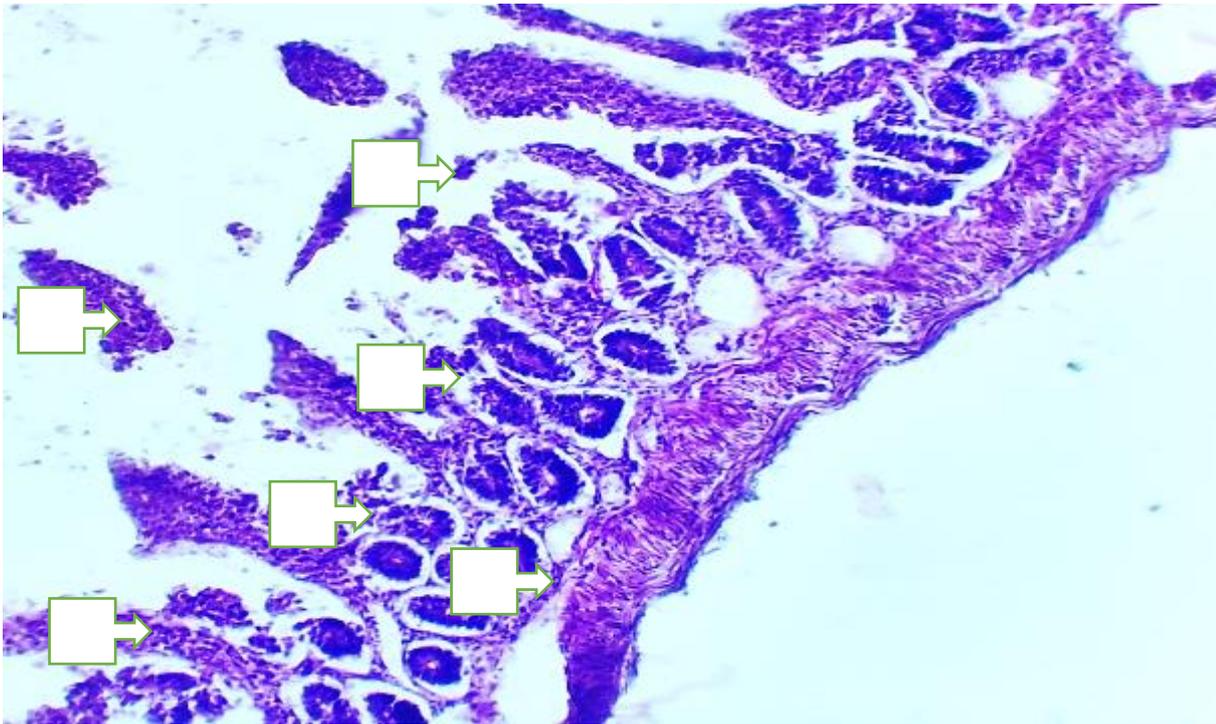


Рис. 3.1.2.11. Морфология язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Рисунок 3.1.2.11 демонстрирует морфологическую структуру острых язв желудка. Видна зона острого язвенного поражения, которая принимает лопатообразную форму, свидетельствуя о характерном распределении воспалительного процесса. В этой области мышечная пластинка слизистой оболочки подверглась повреждению, тогда как железы сохранили свою целостность, что указывает на избирательное воздействие язвенного процесса (1). Граница язвы в слизистой оболочке охарактеризована отеком и фибриноидным воспалением, отражая интенсивное воспаление и деструктивные изменения, простирающиеся за пределы основного очага поражения (2). В основании язвы обнаруживаются изменения в подслизистом и мышечном слоях, что позволяет оценить глубину и серьезность поражения, а также динамику распространения патологического процесса (3). Наличие некролиза, обозначаемого отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами, подчеркивает глубокие разрушительные последствия язвенного процесса, указывая на обширность и серьезность тканевого ущерба (4).

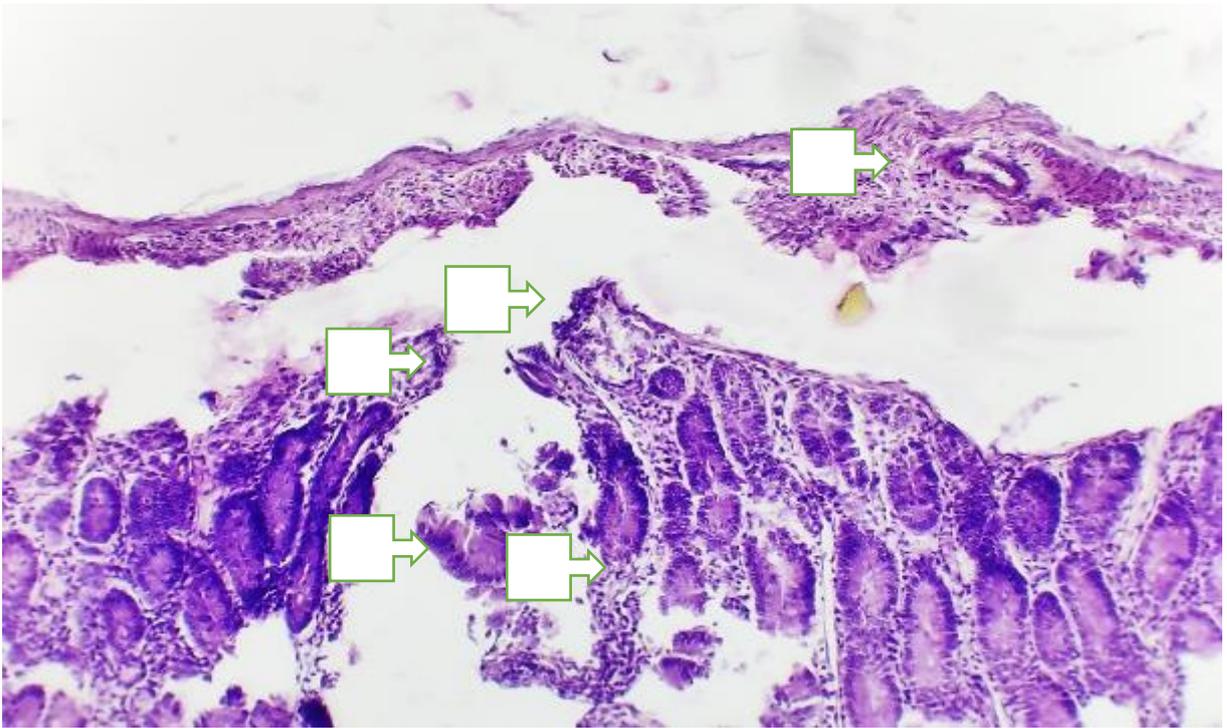


Рис. 3.1.2.12. Морфология язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

В дно язвы (Рисунок 3.1.2.12), замечается насыщенный воспалительный инфильтрат, отражающий активное участие иммунной системы в реакции на поражение (1). В области границы язвы в слизистой оболочке обнаруживается отек и фибриноидный воспалительный инфильтрат, что свидетельствует о расширении воспалительного процесса и его интенсивности (2). Основание язвы характеризуется некрозом подслизистого слоя, указывая на серьезность и глубину тканевых повреждений (3). Кроме того, в мышечных слоях наблюдается деформация сосудов с периваскулярным отеком и воспалительным инфильтратом, что подчеркивает распространение патологического процесса и его влияние на окружающие ткани (4). Наличие некробиоза, обозначаемого отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами, ярко иллюстрирует разрушительный характер язвенного процесса и его последствия для структуры тканей (5).

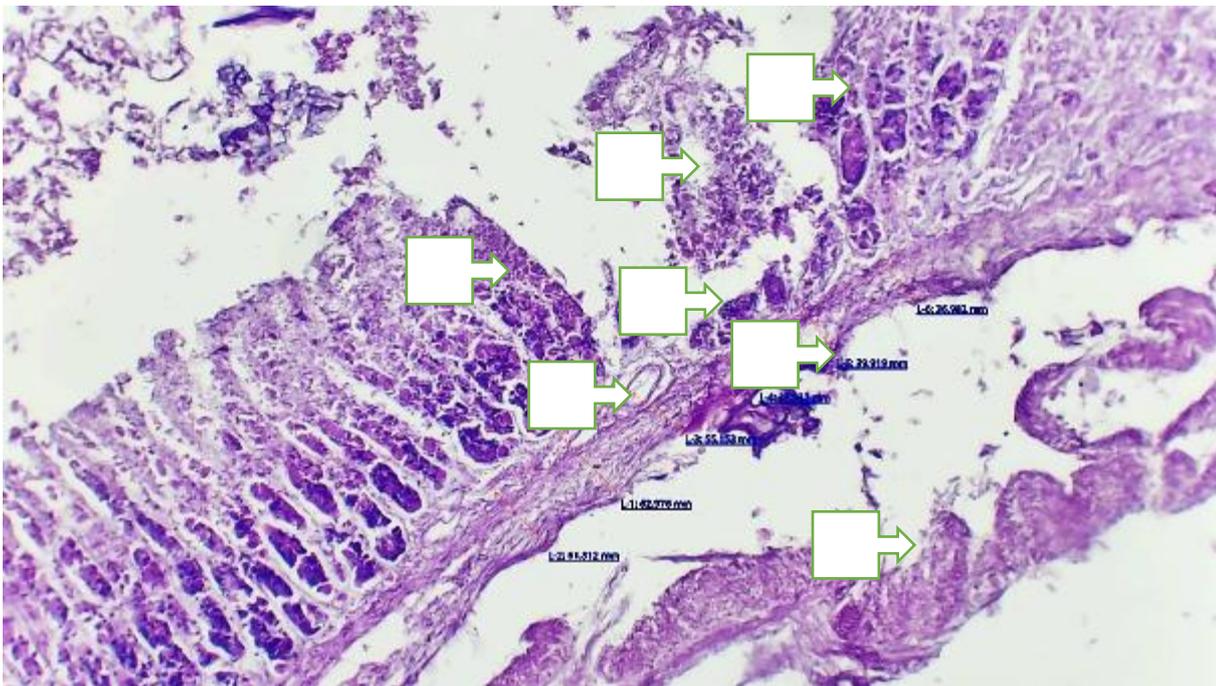


Рис. 3.1.2.13. Морфометрия язвы желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Сложная картина патологических изменений, представленная на рисунке 3.1.2.13. демонстрирует присутствие в язве насыщенного воспалительного инфильтрата, свидетельствующего об интенсивном иммунном ответе организма на поражение (1). Граница язвы в слизистой оболочке характеризуется отеком и фибриноидным воспалением, что является признаком распространения воспалительного процесса и его воздействия на прилегающие ткани (2). В области основания язвы обнаруживаются деформации в подслизистом (в размерах) и мышечных слоях, отражающие степень повреждения и структурные изменения, вызванные язвенным процессом (3). Деформация сосудов вместе с периваскулярным отеком и воспалительным инфильтратом подчеркивает расширение патологического процесса и его влияние на сосудистую систему, что усугубляет местное нарушение кровообращения и способствует прогрессированию язвы (4). Некробиоз, обозначенный отмирающими эпителиальными клетками и аморфными веществами, иллюстрирует конечные этапы разрушения тканей, свидетельствуя о серьезности и глубине поражения (5).

3.2.2. Морфометрические изменения в желудке двухмесячных белых беспородных крыс после индукции язвенной болезни.

После индукции язвенной болезни у двухмесячных белых крыс в лабораторных условиях с использованием различных агентов (добавленных в питье и корм) и вызывания острых язв желудка были определены морфометрические изменения:

Анализ макроморфометрических показателей двухмесячных белых крыс показал следующие результаты: средний вес крыс составил $193 \pm 2,85$ г. Вес желудка крыс составил $0,8 \pm 0,015$ г, длина желудка - $26 \pm 0,65$ мм, диаметр желудка - $17 \pm 1,4$ мм, а объем желудка - $1,75 \pm 0,14$ мл (см. таблицу 4).

Эти данные демонстрируют физические параметры и степень поражения желудка у крыс после экспериментального воздействия, приводящего к образованию язв. Изучение макроморфометрических показателей помогает понять влияние индуцированной язвенной болезни на общее состояние и анатомию желудка животного, что важно для понимания механизмов заболевания и разработки стратегий лечения.

В результате нашего исследования установлено, что в желудке двухмесячных белых крыс обнаружено множество острых язв, в связи с чем были определены микро-морфометрические изменения слоев стенок в области дна язвы и его окружности. В кардиальной части, в области дна язвы толщина слизистого слоя составила $25 \pm 3,5$ мкм, подслизистого слоя - 95 ± 5 мкм, мышечного слоя - $232 \pm 15,1$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - $325 \pm 37,8$ мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 7,7%, подслизистого слоя - 29,2%, мышечного слоя - 71%. В области окружности язвы толщина слизистого слоя составила $375 \pm 23,5$ мкм, подслизистого - 105 ± 10 мкм, мышечного - $245 \pm 20,1$ мкм, общая толщина стенки желудка - $887 \pm 67,8$ мкм.

В фундальной части, в области дна язвы, толщина слизистого слоя составила $22 \pm 3,5$ мкм, подслизистого слоя - 75 ± 5 мкм, мышечного слоя - $212 \pm 15,1$ мкм, общая толщина стенки желудка - $305 \pm 31,8$ мкм. Процентное

содержание слизистого слоя - 7,2%, подслизистого - 24,5%, мышечного - 69,5%. В области окружности язвы толщина слизистого слоя составила 367 ± 15 мкм, подслизистого - $98 \pm 13,9$ мкм, мышечного - $95 \pm 6,3$ мкм, общая толщина стенки желудка - 502 ± 10 мкм.

Аналогичные измерения были проведены и для тела и пилорической части желудка. Все полученные микро-морфометрические измерения слоев стенок желудка двухмесячных белых крыс представлены в таблице 5.

Таблица 3.1.2.2.

Микроморфометрические размеры слоев желудка двухмесячной белой беспородной крысы.

Слои желудка	Слизистый слой, мкм		Подслизистый слой, мкм		Мышечный слой, мкм		Общая толщина, мкм	
	Дно раны	Окружность раны	Дно раны	Окружность раны	Дно раны	Окружность раны	Дно раны	Окружность раны
Кардиальная часть	$25 \pm 3,5$	$375 \pm 23,5$	95 ± 5	105 ± 10	$232 \pm 15,1$	$245 \pm 20,1$	$325 \pm 37,8$	$887 \pm 67,8$
Фундальная часть	$22 \pm 3,5$	367 ± 15	75 ± 5	$98 \pm 13,9$	$212 \pm 15,1$	$95 \pm 6,3$	$305 \pm 31,8$	502 ± 10
Тельная часть	$21 \pm 2,2$	$405 \pm 42,2$	99 ± 6	98 ± 6	$218 \pm 38,2$	$216 \pm 38,2$	$345 \pm 31,8$	761 ± 14
Пилорическая часть	$18 \pm 2,1$	$298 \pm 31,1$	$172 \pm 7,9$	$168 \pm 7,9$	$111 \pm 22,1$	$110 \pm 24,1$	310 ± 11	673 ± 31

Примечание: *R* – достоверность различий между показателями кардиальной части желудка белых беспородных крыс и других частей желудка (* - $R < 0,05$ ** - $R < 0,01$)

Эти данные показывают, как острые язвы влияют на различные слои стенки желудка и как изменяется их толщина в зависимости от местоположения язвы. Особенно заметно уменьшение толщины слизистого слоя в области дна язвы по сравнению с окружающей тканью, что свидетельствует о его разрушении в результате язвенного процесса. Также наблюдается увеличение толщины подслизистого и мышечного слоев в области окружения язвы, что может указывать на воспалительный отек и

другие реактивные изменения. Все эти изменения отражены в таблице 5, где представлены микро-морфометрические измерения стенок желудка.

Мы установили, что острые язвы и эрозии приводят к повреждению слизистого слоя желудка, вызывая в этой области дистрофические, некротические изменения, воспалительные инфильтраты, патологические изменения в кровеносных сосудах. Язвы серьезно влияют на функционирование пищеварительного тракта, приводя к уменьшению объема желудка до определенного уровня (в норме длина желудка составляет $27 \pm 0,65$ мм, диаметр - $19 \pm 1,4$ мм, объем - $1,85 \pm 0,14$ мл, в патологии длина желудка - $26 \pm 0,65$ мм, диаметр - $17 \pm 1,4$ мм, объем - $1,75 \pm 0,14$ мл). Это влияет на всасывание питательных веществ, их переваривание, норму и количество секретов, производимых желудочными железами.

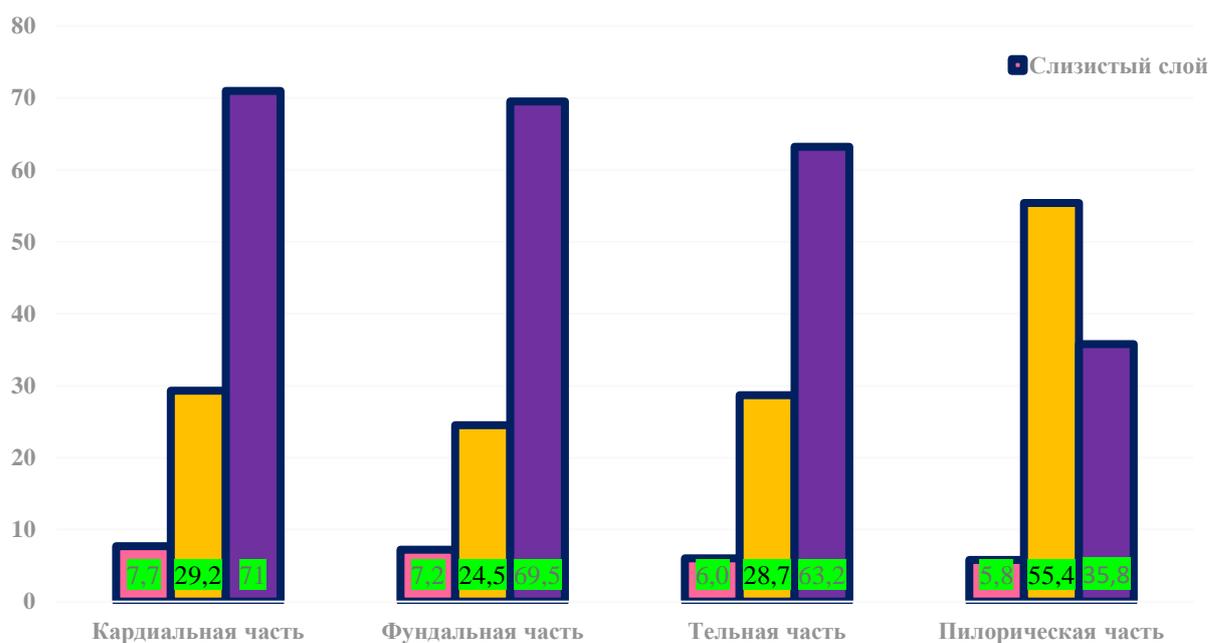


Рис. 3.1.2.14. Исследование толщины слоев стенки желудка у двухмесячных белых крыс в процентном соотношении.

Язвы располагаются в различных частях желудка и влияют на слизистый слой разной величины, что можно определить по морфометрическим показателям. При морфометрическом измерении дна язвы толщина слизистого слоя в кардиальной части составляет $25 \pm 3,5$ мкм, в фундальной части - $22 \pm 3,5$ мкм, в тельной части - $21 \pm 2,2$ мкм, в пилорической части - $18 \pm 2,1$ мкм. Было установлено, что поражение увеличивается от пилорической, тельной,

фундальной до кардиальной части. Острые язвы желудка чаще и глубже встречаются в пилорической и тельной частях по сравнению с кардиальной и фундальной частями.

§3.3. Макро- и микроскопическая оценка состояния слизистой оболочки желудка крыс при применении масла гранатовых косточек на фоне экспериментальной «индометациновой» и «ацетатной» гастропатии

После индукции язвы желудка в лабораторных условиях, белым мышам в течение 10 дней давали масло гранатовых косточек в качестве лечения по 2 капли (0,08 мл) каждый день, и наблюдались изменения в их состоянии.

Анализ макро-морфометрических показателей двухмесячных белых крыс после коррекции с помощью масла гранатовых косточек показал следующие результаты: средний вес крыс составил $225 \pm 3,65$ г. Вес желудка крыс составил $1,4 \pm 0,015$ г, длина желудка - $32 \pm 0,5$ мм, диаметр желудка - $24 \pm 1,5$ мм, а объем желудка - $2,25 \pm 0,12$ мл (см. таблицу 6).

Эти результаты показывают, что применение масла гранатовых косточек могло положительно повлиять на восстановление и общее состояние крыс после индуцированной язвы желудка. Увеличение веса и размеров желудка может указывать на улучшение питания и восстановление тканей желудка.

После индукции язвы желудка и последующей коррекции маслом гранатовых косточек у двухмесячных белых крыс в лабораторных условиях были определены микро-морфометрические измерения язвенного дна и его окружности. В кардиальной части желудка толщина слизистого слоя в области дна язвы составила $85 \pm 5,5$ мкм, подслизистого слоя - 98 ± 6 мкм, мышечного слоя - $235 \pm 15,1$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - $425 \pm 35,8$ мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 20,0%, подслизистого слоя - 23,05%, мышечного слоя - 55,3%. Эти данные могут свидетельствовать о положительном влиянии масла гранатовых косточек на процессы заживления и восстановления тканей желудка у крыс.

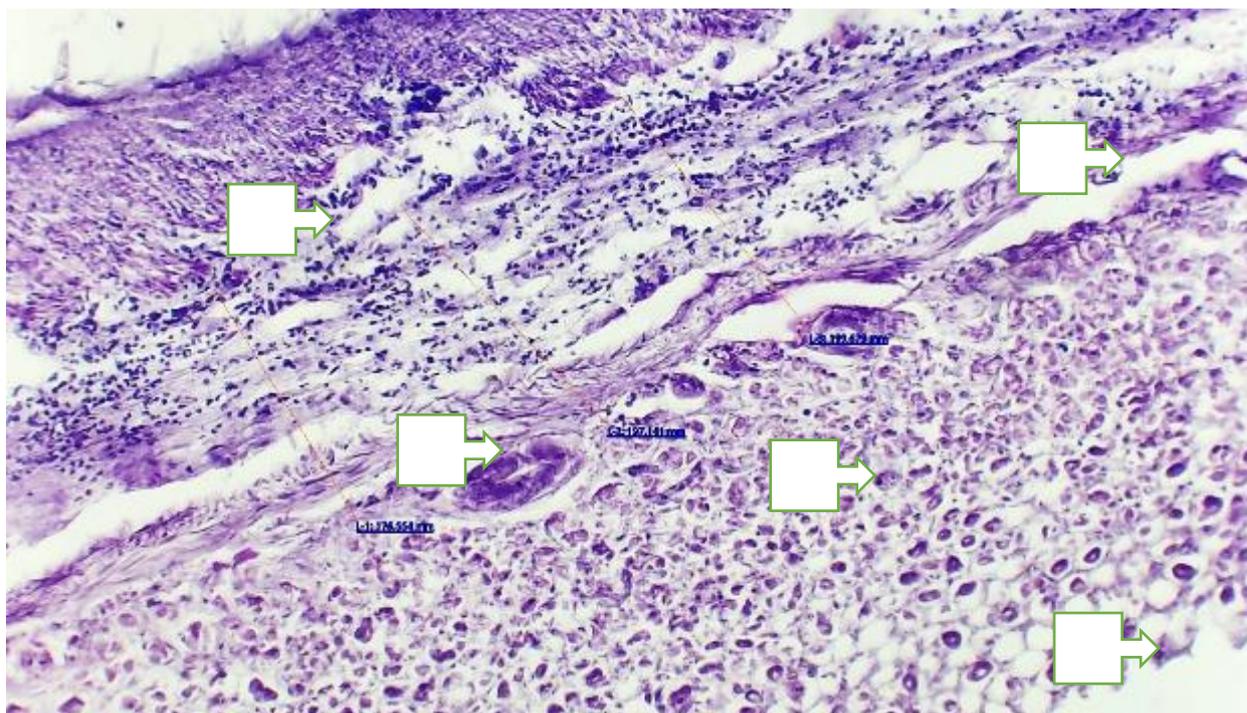


Рис. 3.3.1. Морфометрия части тела желудка. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 10x10.

На рисунке 3.3.1 представлены ключевые морфологические изменения в структуре слизистой оболочки желудка: 1. Отмечается пролиферация эпителия, покрывающего слизистую оболочку, что может указывать на регенеративные процессы или ответную реакцию на повреждающее воздействие. 2. Наблюдается пролиферация и гипертрофия желез в собственной пластинке слизистой оболочки, изменения в размерах желез свидетельствуют о гиперпластических процессах. 3. В подслизистом слое фиксируется гипертрофия соединительной ткани с участием лимфоцитов, что может быть проявлением воспалительной реакции. 4. Заметно увеличение и расширение кровеносных сосудов в подслизистом слое, что может указывать на ангиогенез или васкуляризацию в ответ на воспаление или ишемию. 5. В мышечном слое демонстрируется гипертрофия мышечных волокон, а отек, ранее сопровождавший данные изменения, регрессировал.

В фундальной части желудка толщина слизистого слоя в области дна язвы составила $89 \pm 5,5$ мкм, подслизистого слоя - $85 \pm 5,1$ мкм, мышечного слоя - $216 \pm 15,1$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - $405 \pm 30,8$

мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 22%, подслизистого слоя - 21%, мышечного слоя - 53,3%.

В тельной части желудка толщина слизистого слоя в области дна язвы составила $81 \pm 2,2$ мкм, подслизистого слоя - 102 ± 6 мкм, мышечного слоя - $215 \pm 30,2$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - $412 \pm 30,8$ мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 19,6%, подслизистого слоя - 24,7%, мышечного слоя - 52,2%.

В пилорической части желудка толщина слизистого слоя в области дна язвы составила $78 \pm 2,0$ мкм, подслизистого слоя - $175 \pm 7,9$ мкм, мышечного слоя - $116 \pm 22,1$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - 385 ± 11 мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 20,26%, подслизистого слоя - 45,5%, мышечного слоя - 30,1%.

Эти данные предоставляют подробную информацию о микро-морфометрических изменениях в различных частях желудка двухмесячных белых крыс после лечения маслом гранатовых косточек, что может указывать на положительные изменения в процессе заживления язв.

После индукции язвы желудка в лабораторных условиях, двухмесячным белым мышам в течение 10 дней давали масло гранатовых косточек в качестве лечения по 2 капли (0,08 мл) каждый день, и наблюдались изменения в их состоянии.

Анализ макро-морфометрических показателей двухмесячных белых крыс после коррекции с помощью масла гранатовых косточек показал следующие результаты: средний вес крыс составил $225 \pm 3,65$ г. Вес желудка крыс составил $1,4 \pm 0,015$ г, длина желудка - $32 \pm 0,5$ мм, диаметр желудка - $24 \pm 1,5$ мм, а объем желудка - $2,25 \pm 0,12$ мл (см. таблицу 6).

Эти результаты показывают, что применение масла гранатовых косточек могло положительно повлиять на восстановление и общее состояние крыс после индуцированной язвы желудка. Увеличение веса и размеров желудка может указывать на улучшение питания и восстановление тканей желудка.

После индукции язвы желудка и последующей коррекции маслом гранатовых косточек у двухмесячных белых крыс в лабораторных условиях были определены микро-морфометрические измерения язвенного дна и его окружности. В кардиальной части желудка толщина слизистого слоя в области дна язвы составила $85\pm 5,5$ мкм, подслизистого слоя - 98 ± 6 мкм, мышечного слоя - $235\pm 15,1$ мкм, общая толщина стенки желудка в области дна язвы - $425\pm 35,8$ мкм. Процентное содержание слизистого слоя составило 20,0%, подслизистого слоя - 23,05%, мышечного слоя - 55,3%. Эти данные могут свидетельствовать о положительном влиянии масла гранатовых косточек на процессы заживления и восстановления тканей желудка у крыс.

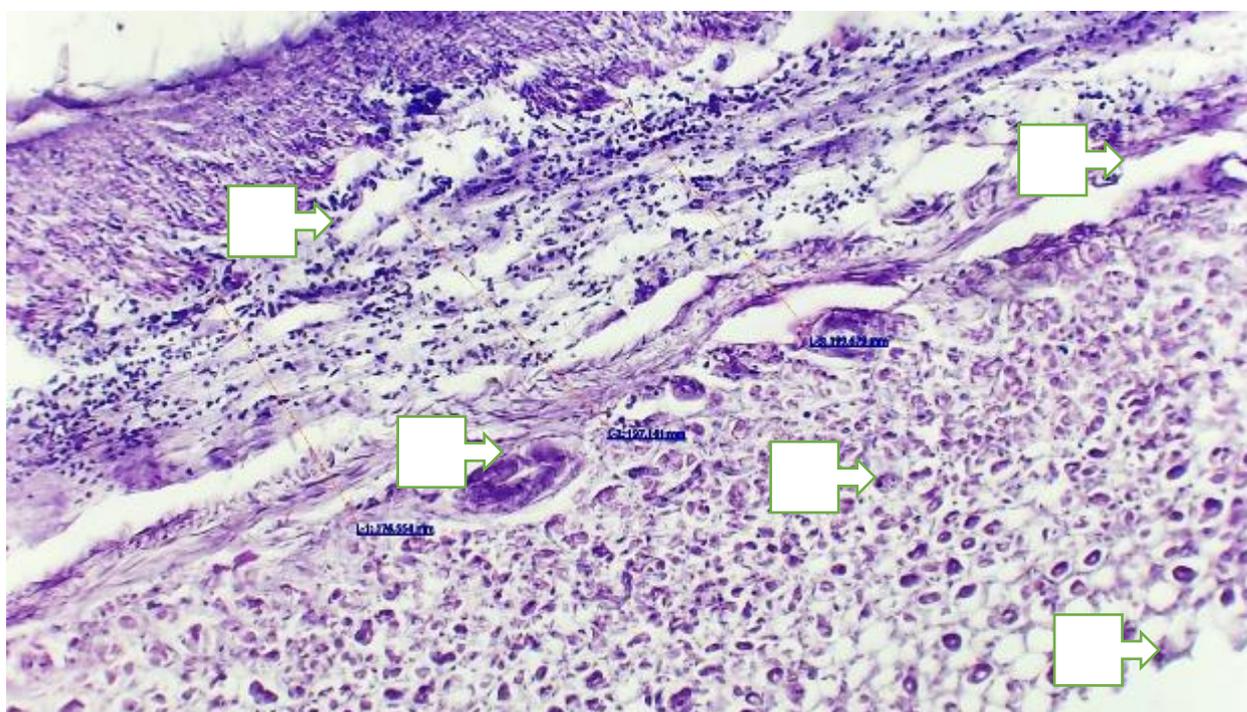


Рисунок. 8. Морфологическое строение тело желудка.. Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

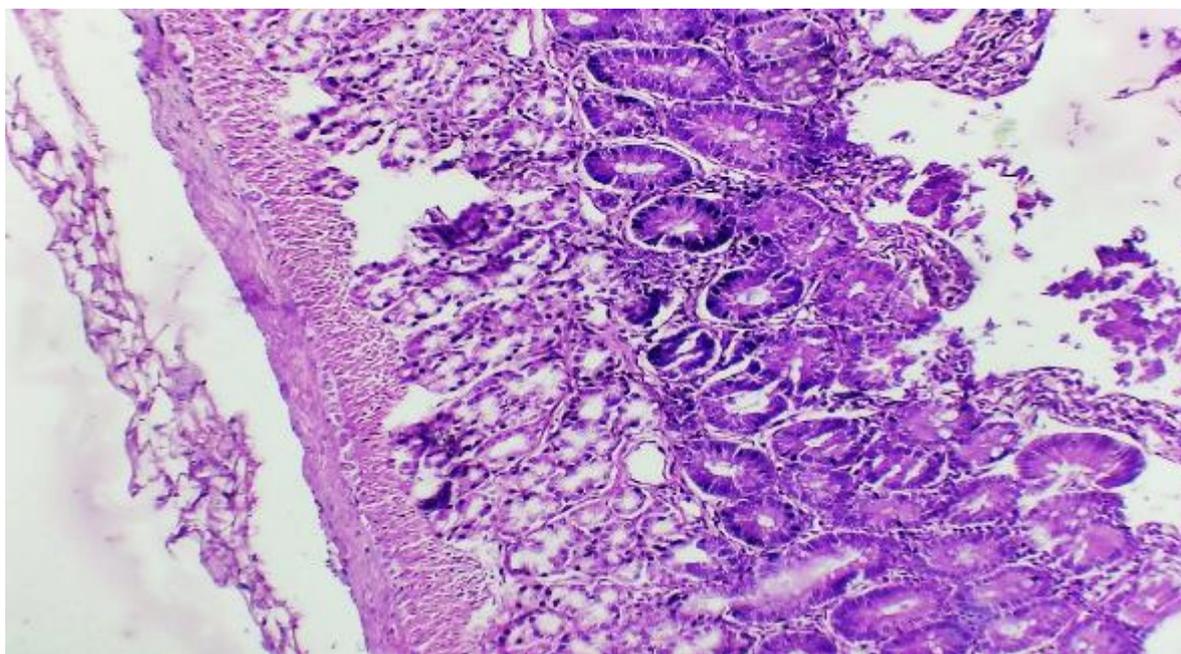
Как было сказано ранее, в рамках нашего исследования, основной фокус был направлен на разработку нового лечебно-коррекционного комплекса, предназначенного для коррекции гастропатии, вызванной применением индометацина и уксусной кислотой. В качестве ключевого компонента для этого препарата было решено использовать масло гранатовых косточек. Выбор именно этого компонента основывался на ранее полученных данных о

его антилитогенных свойствах. Исследования, проведенные ранее, показали, что масло гранатовых косточек обладает способностью воздействовать на процессы образования камней в организме, что делает его перспективным кандидатом для использования в качестве основы для лечебной коррекции язв желудка. Таким образом, исследовательская работа была нацелена на изучение и дальнейшее развитие потенциала масла гранатовых косточек в контексте его применения для коррекции патологических изменений в желудочно-кишечном тракте, вызванных применением индометацина.

В желудочной слизистой оболочке, при целостной базальной мембране, стволовые клетки размножаются через митоз, дифференцируясь в различные типы желудочных клеток, способствуя обновлению слизистых клеток и желудочных желез. Этот процесс клеточного обновления и дифференциации важен для заживления эрозий и острых язв без рубцевания. Морфометрический анализ пилорической части желудка выявил активную пролиферацию покровного эпителия и желез, гипертрофию в мышечном слое и уплотнение соединительной ткани в серозном слое, отражающие динамичные регенеративные и адаптивные процессы в тканях. Эти изменения, зафиксированные при микроскопии, указывают на компенсаторные реакции желудка в ответ на повреждения и могут быть усилены под воздействием лечебных агентов, таких как масло косточек граната.

В результате применения масла гранатовых косточек в лечении были замечены существенные морфологические изменения в различных слоях желудка, как показано на рисунке 8. Отмечается пролиферация эпителиальных клеток слизистой оболочки, что указывает на активные процессы обновления клеточного состава, вероятно, как реакцию на воспаление или естественное восстановление. Гипертрофия желез в специализированной пластинке слизистой оболочки свидетельствует об увеличении их функциональной активности, что может быть адаптацией к измененным условиям. Гипертрофия мышечных волокон в мышечном слое указывает на их адаптацию к новым функциональным требованиям, при этом отсутствие отека

свидетельствует о стабильном состоянии. Уплотнение соединительной ткани в серозном слое указывает на регенеративные процессы и усиленную защитную реакцию организма под влиянием антиоксидантных свойств масла. Аналогично, морфологический анализ фундальной части желудка (рис. 9) выявил аналогичные изменения. Проплиферация покровного эпителия слизистой оболочки и гипертрофия желез отражают усиленную функциональную активность и адаптацию к терапевтическим воздействиям масла. Гипертрофия мышечных волокон в мышечном слое и уплотнение соединительной ткани в серозном слое также указывают на регенеративные процессы и адаптацию организма к лечению, подчеркивая его способность к восстановлению и адаптации.



***Рисунок 9..Морфологическое строение фундальной части желудка.
Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.***

Изучение фундальной части желудка выявило значительные изменения, индуцированные применением масла гранатовых косточек. Наблюдалась пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки, что указывает на активное обновление клеток в ответ на регенеративные потребности или воспалительные процессы. В специализированных железах слизистой оболочки отмечена их пролиферация и увеличение размера, что

свидетельствует о повышении их функциональной активности в адаптации к новым условиям. Гипертрофия в мышечном слое подтверждает их адаптацию к новым нагрузкам, а уплотнение соединительной ткани в серозном слое отражает регенеративные процессы, усиленные защитными механизмами масла.

Анализ кардиальной части желудка также показывает схожие изменения (рис. 10). Пролиферация эпителия слизистой оболочки и изменения в железах указывают на активное обновление клеток и усиление секреторной функции желез. Гипертрофия в подслизистом слое и мышечном слое свидетельствует о репаративных процессах и адаптации мышечного слоя к новым условиям, при этом отсутствие отека указывает на стабилизацию состояния. Эти изменения иллюстрируют сложную адаптацию кардиальной части желудка к воздействиям, подчеркивая ее способность к восстановлению и адаптации.

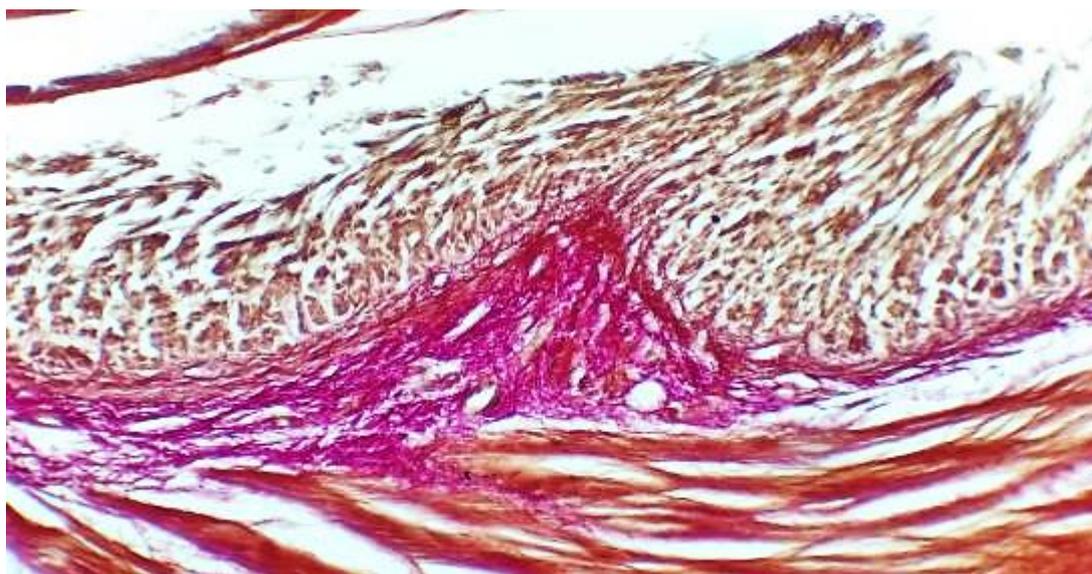


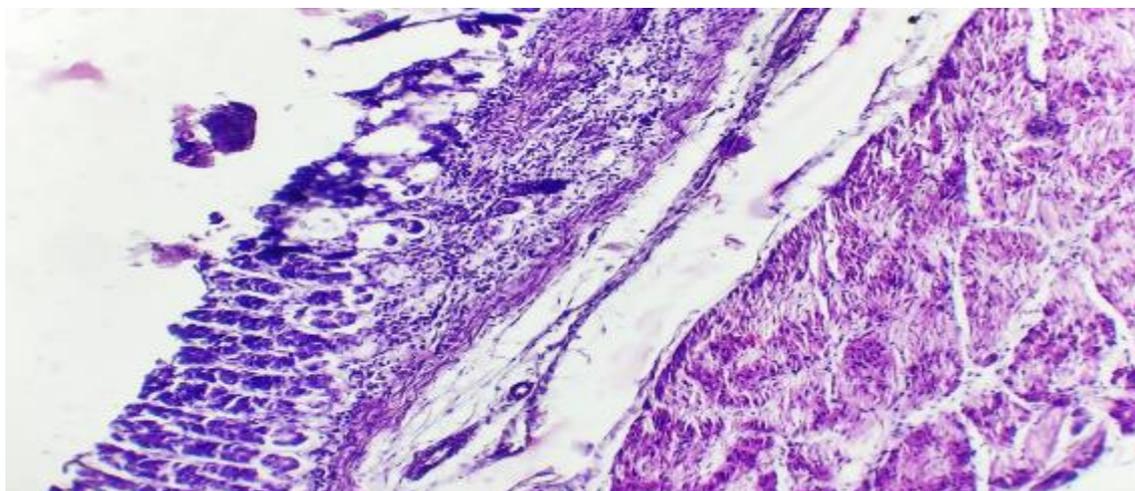
Рисунок 10. Морфологическая структура кардиального отдела желудка. Окраска Ван Гизона. Увеличение 10x10 ок.

Морфологический анализ кардиальной части желудка выявил важные изменения. На рисунке 11 видна активная пролиферация эпителия слизистой оболочки, что указывает на обновление клеток, возможно в ответ на воспалительные процессы или регенерацию. Происходит также пролиферация и увеличение размера желез в слизистой оболочке, свидетельствуя об адаптации к новым условиям. Гипертрофия в подслизистом слое отражает

усиленные репаративные процессы, а увеличение количества лимфоцитов говорит о вовлечении иммунной системы в реакцию на патологию. В мышечном слое фиксируется гипертрофия волокон, подчеркивающая их адаптацию к новым нагрузкам, и отсутствие отека свидетельствует о завершении адаптации.

Исследование показало, что заживление эрозий и острых язв желудка без рубцов связано с активацией регенеративных функций клеток, гиперплазией эпителия желез и утолщением мышечной пластинки слизистой оболочки. В подслизистом слое уменьшается расширение венных сосудов, а функция иммунных клеток усиливается, что включает стимуляцию МАЛТ-клеток, укрепление стенок сосудов и улучшение кровообращения. Также наблюдается увеличение и равномерное распределение Т-лимфоцитов, синтез коллагена фибробластами, улучшение питания тканей и их гипертрофия. Это состояние, подтвержденное и в данном исследовании, иллюстрирует сложные процессы восстановления и адаптации желудочной ткани.

Рис. 11. Морфологическое строение тельной желудка.. Окраска



гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Изучение морфологии тела желудка, демонстрируемое на рисунке 3.2.5, выявило заметные изменения в его структуре. Активная пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки указывает на интенсивные процессы обновления клеток, возможно, как реакцию на воспаление или иные воздействия. Проллиферация и увеличение желез в слизистой оболочке свидетельствуют об усилении их секреторной функции и адаптации к измененным условиям.

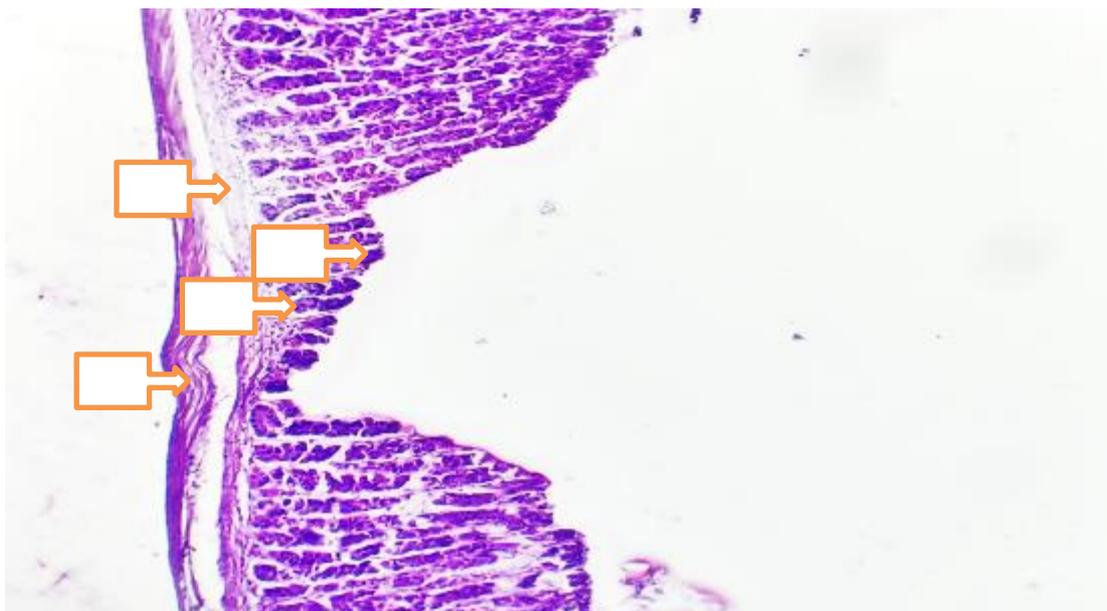


Рис. 12. Морфологическое строение тело желудка. Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

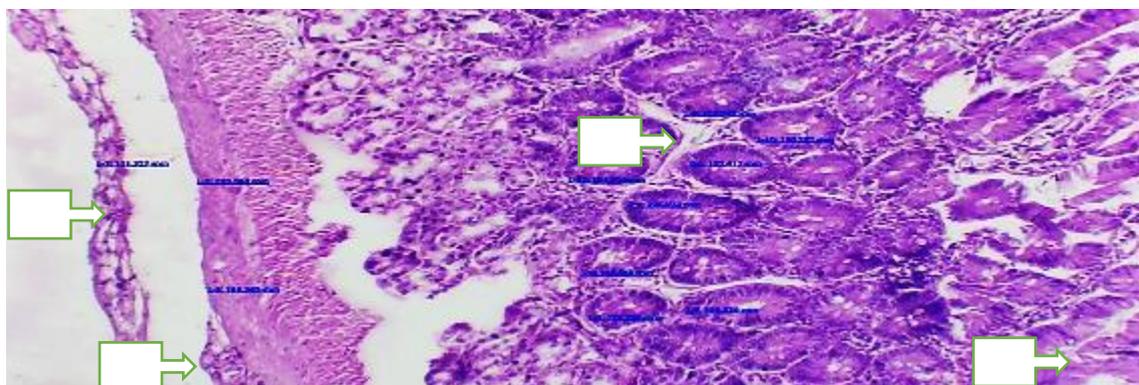
Гипертрофия соединительной ткани в подслизистом слое и присутствие лимфоцитов отражают активные репаративные процессы и участие иммунной системы. Увеличение мышечных волокон в мышечном слое подтверждает адаптацию к новым нагрузкам, а отсутствие отека говорит о стабильности состояния. Эти изменения говорят о способности тела желудка к адаптации и восстановлению.

Рисунок 12, иллюстрирующий морфологию тельной части желудка, также показывает важные изменения. Проллиферация эпителия слизистой оболочки и изменения в железах указывают на усиленное обновление клеток и адаптацию желез к секреторной активности или внутренним изменениям. Гипертрофия соединительной ткани в подслизистом слое, наряду с наличием

лимфоцитов, свидетельствует об активных восстановительных процессах и защите иммунной системы. Гипертрофия в мышечном слое отражает адаптацию к функциональным требованиям, при этом отсутствие отека указывает на завершение адаптации. Эти результаты говорят о комплексной реакции телной части желудка на разнообразные воздействия, подчеркивая ее способность к самовосстановлению и адаптации.

В желудочной слизистой оболочке, где сохранена целостность базальной мембраны, происходит умножение и пролиферация стволовых клеток путем митоза, в результате чего они дифференцируются в слизистые, париетальные, главные и энтероэндокринные клетки (см. рисунки 4,5,6). Слоение клеток слизистого слоя — стволовых клеток — происходит из-за их быстрого умножения и повышенной активности митоза, в результате чего некоторые из них перемещаются к поверхности, обновляя клетки желудочных ямок. Некоторые стволовые клетки перемещаются вглубь железы и дифференцируются в телные, слизистые, париетальные, главные и энтероэндокринные клетки (см. рисунки 1,2,3,4), продолжая выполнять свои функции. Увеличение числа желез, складок и ямок в слизистом слое приводит к увеличению их числа. Умножение стволовых клеток в области, где сохранена целостность базальной мембраны желудочной слизистой оболочки, способствует заживлению эрозий и острых язв без образования рубцов.

3.2.1. Морфологическое строение пилорической части желудка. Окраска



Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Изучение морфометрии пилорической части желудка (рис. 3.2.1) выявило ряд ключевых изменений. Отмечается активная пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1), что свидетельствует о динамичных процессах восстановления и обновления клеток, вероятно, вызванных реакцией на повреждение или воспаление. Параллельно обнаружена пролиферация и гипертрофия желез специализированной пластинки слизистой оболочки (2), указывающая на усиление их функциональной активности в ответ на изменяющиеся условия. В мышечном слое фиксируется гипертрофия волокон (3), свидетельствующая об адаптации этого слоя к новым функциональным требованиям и отсутствию отека, что подчеркивает компенсаторные способности ткани. Кроме того, регистрируется уплотнение соединительной ткани в серозном слое (4), что может быть признаком регенеративных процессов и восстановления после повреждений.

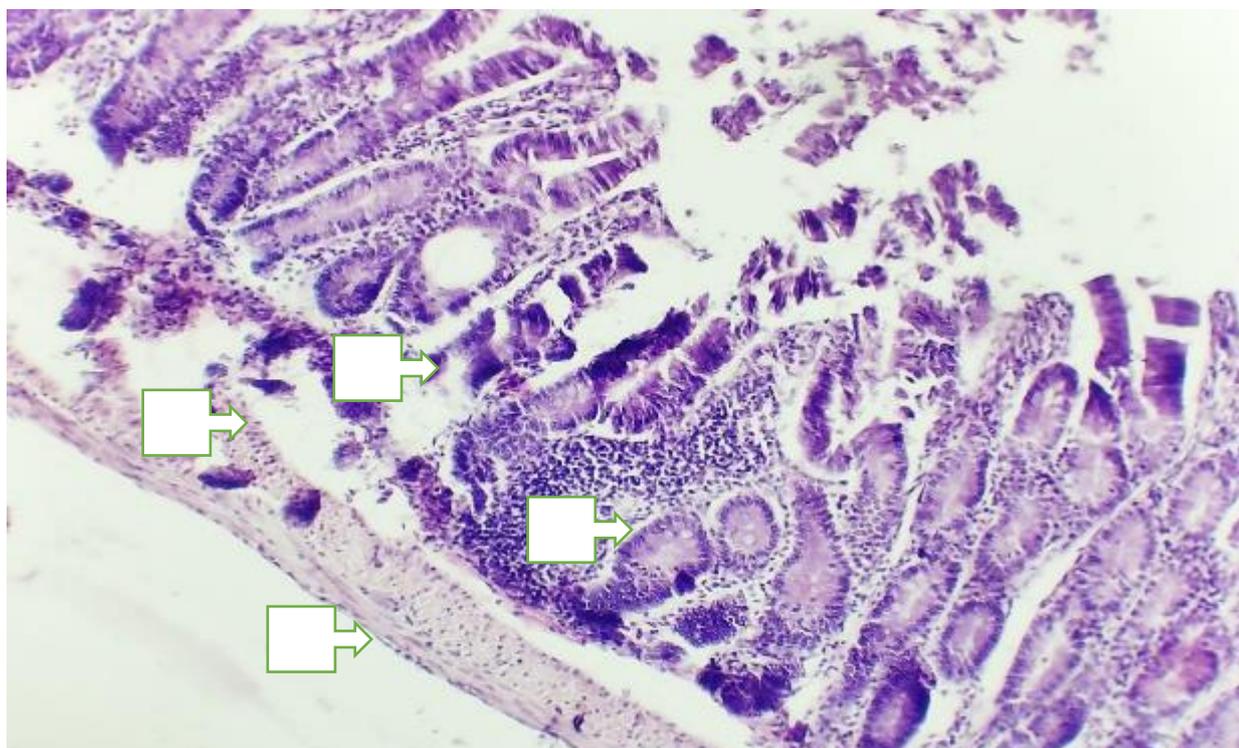


Рис. 3.2.2. Морфологическое строение тело желудка. Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Детальное изучение морфологической структуры тела желудка, представленное на рисунке 3.2.2., позволяет заметить значительные изменения в различных слоях вызванные коррекцией маслом гранатовых косточек. Проплиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1) указывает на активные процессы обновления клеток, что может быть связано с нормальным восстановлением или реакцией на воспалительные стимулы. В специализированной пластинке слизистой оболочки наблюдается пролиферация и гипертрофия желез (2), что свидетельствует о значительном увеличении их активности и возможной адаптации к измененным условиям внутренней среды. Гипертрофия мышечных волокон в мышечном слое (3) подчеркивает их адаптацию к новым функциональным требованиям, при этом отсутствие отека указывает на стабилизацию состояния. В серозном слое обнаруживается равномерное уплотнение соединительной ткани (4), что может отражать регенеративные процессы и стремление организма к восстановлению после повреждений.

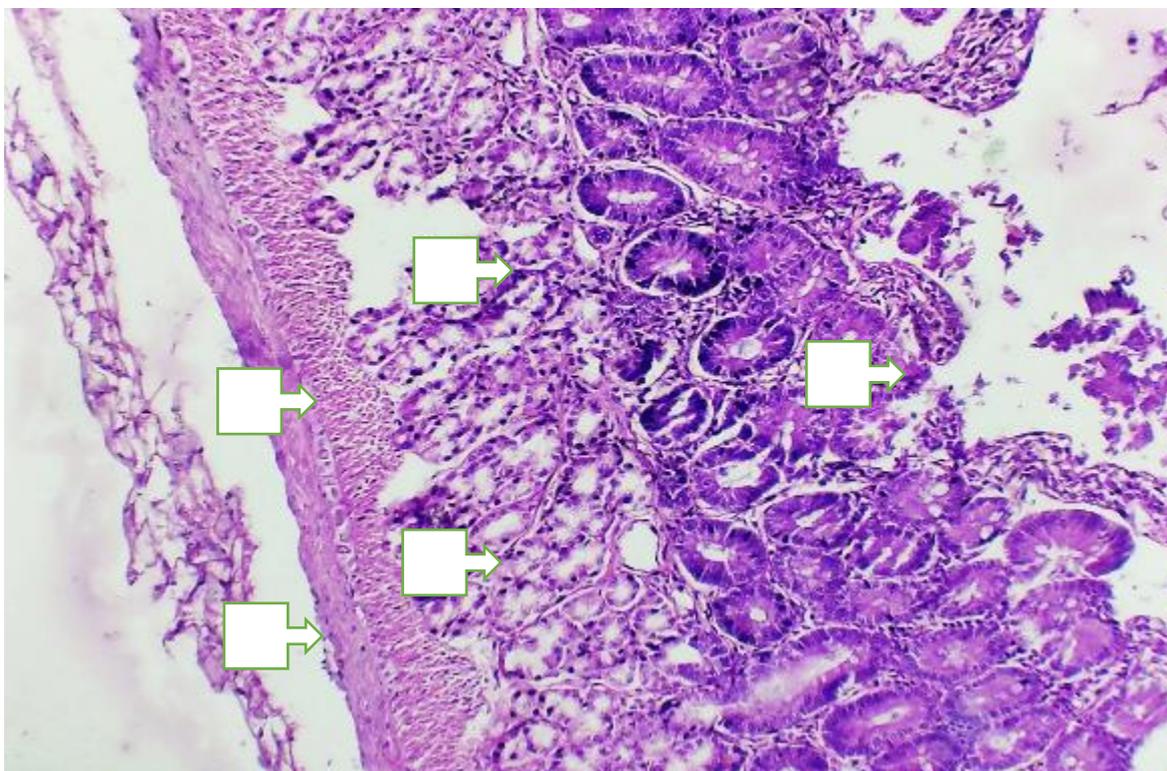


Рис. 3.2.3. Морфологическое строение фундальной части желудка. Окраска Гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Морфологическая структура фундальной части желудка выявила ряд значительных изменений, связанных с коррекцией лечения маслом гранатовых косточек (рисунок 3.2.3.). Отмечается пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1), что свидетельствует об активном обновлении клеточного состава, возможно, как ответ на регенеративные требования или воспалительные процессы, вызванные терапевтическим воздействием. Повышенное внимание уделяется железам специализированной пластинки слизистой оболочки, где наблюдается их пролиферация и гипертрофия (2), что отражает усиленную функциональную активность и адаптивные изменения, стимулированные лечебными свойствами масла. В мышечном слое фиксируется гипертрофия мышечных волокон (3), подчеркивая их реакцию на усиленные функциональные нагрузки и возможно, на коррекцию лечения, при этом отсутствие отека говорит о стабилизации состояния. В серозном слое выявляется уплотнение соединительной ткани (4), что связано с регенеративными процессами и усилением защитных механизмов, под влиянием антиоксидантных свойств масла гранатовых косточек. Эти изменения в целом отражают сложный ответ организма на лечение и его потенциал к восстановлению и адаптации.

Морфологическое исследование кардиальной части желудка, представленное на рисунке 3.2.4, раскрывает существенные изменения, характерные для этой области. Отмечается пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1), что является индикатором активного обновления клеточного состава, возможно, как реакция на восстановительные процессы или воспалительные воздействия. Внимание привлекают изменения в железах специализированной пластинки слизистой оболочки, где наблюдается их пролиферация и гипертрофия (2), что может свидетельствовать об усилении их секреторной функции и адаптации к изменяющимся условиям.



Рис. 3.2.4. Морфологическая структура кардиального отдела желудка. Окраска Ван Гизона. Увеличение 10x10 ок.

В подслизистом слое фиксируется гипертрофия соединительной ткани (3), что может быть следствием усиленных репаративных процессов, а наличие лимфоцитов указывает на вовлеченность иммунной системы в реакцию на патологические процессы. В мышечном слое обнаруживается гипертрофия мышечных волокон (4), подчеркивающая их адаптацию к повышенным функциональным требованиям, при этом отсутствие отека говорит о стабилизации и завершении адаптивного процесса. Эти наблюдения в комплексе отражают сложную реакцию кардиальной части желудка на различные воздействия, подчеркивая её способность к самовосстановлению и адаптации.

Заживление эрозий и острых язв желудка без образования рубцов связано с усилением регенераторной функции желудочных клеток, гиперплазией эпителия специализированных желез и утолщением мышечной пластинки слизистой оболочки (см. рисунки 3,4,6). Это состояние также было наблюдаемо и в нашем исследовании, как видно на рисунках. В подслизистом слое на дне язвы исчезают признаки расширения венозных сосудов. Функция

клеток, ответственных за иммунную систему, была продемонстрирована; это включает стимуляцию МАЛТ-клеток, укрепление стенок сосудов в специальной пластинке слизистого слоя, увеличение полнокровия в капиллярах, улучшение кровообращения, увеличение и равномерное распределение Т-лимфоцитов, синтез коллагеновых волокон фибробластами, которые при окрашивании по Ван-Гизону приобретают розово-красный цвет и равномерно распределяются. В таких условиях процесс гипоксии исчезает, питание тканей и органов улучшается, что приводит к их гипертрофии (см. рисунки 4,5,6).

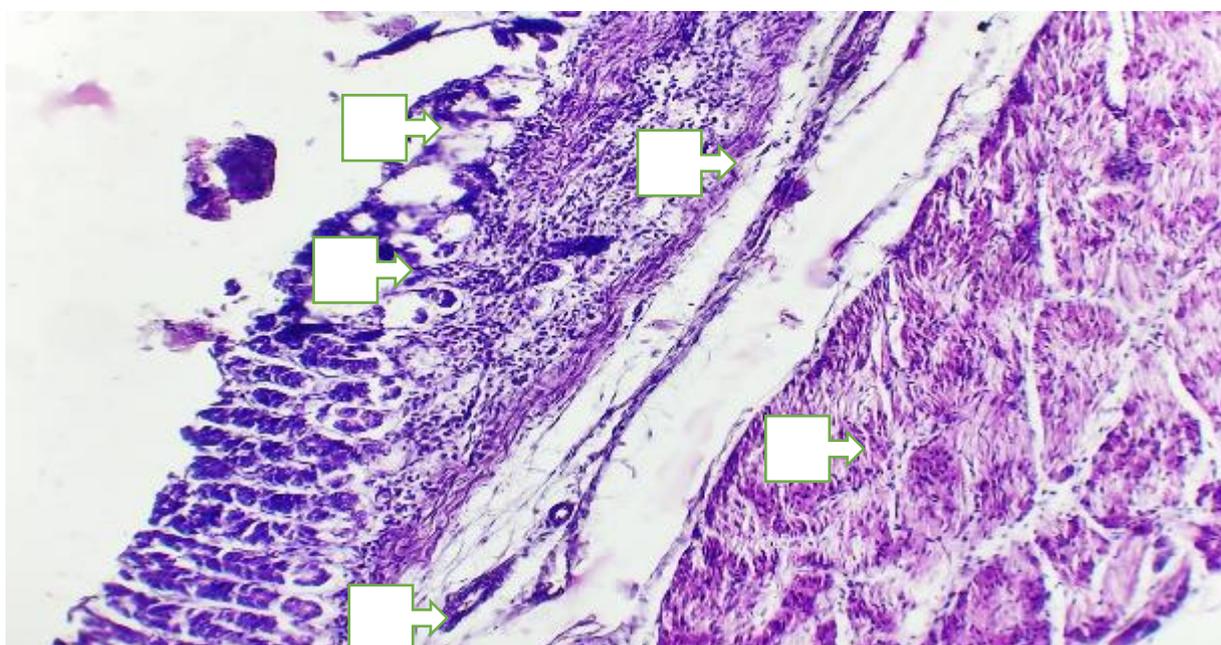


Рис. 3.2.5. Морфологическое строение тело желудка. Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Рисунок 3.2.5 представляет собой исследование морфологической структуры тела желудка, раскрывающее заметные изменения в его различных слоях. Проплиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1) свидетельствует о значительной регенеративной активности и обновлении клеточного состава, что может быть ответом на воспалительные процессы или другие стимулы. В железах специализированной пластинки слизистой оболочки наблюдается пролиферация и гипертрофия (2), отражающая

возможное усиление их секреторной функции и адаптацию к измененным условиям.

В подслизистом слое зафиксирована гипертрофия соединительной ткани (3), что может указывать на усиленные репаративные процессы, а присутствие лимфоцитов свидетельствует о вовлечении иммунной системы в ответ на патологические изменения. Гипертрофия мышечных волокон в мышечном слое (4) подчеркивает их адаптацию к повышенным функциональным нагрузкам, а отсутствие отека свидетельствует о стабилизации состояния. Эти морфологические изменения в целом отражают сложную реакцию тела желудка на различные факторы, подчеркивая его способность к адаптации и самовосстановлению.

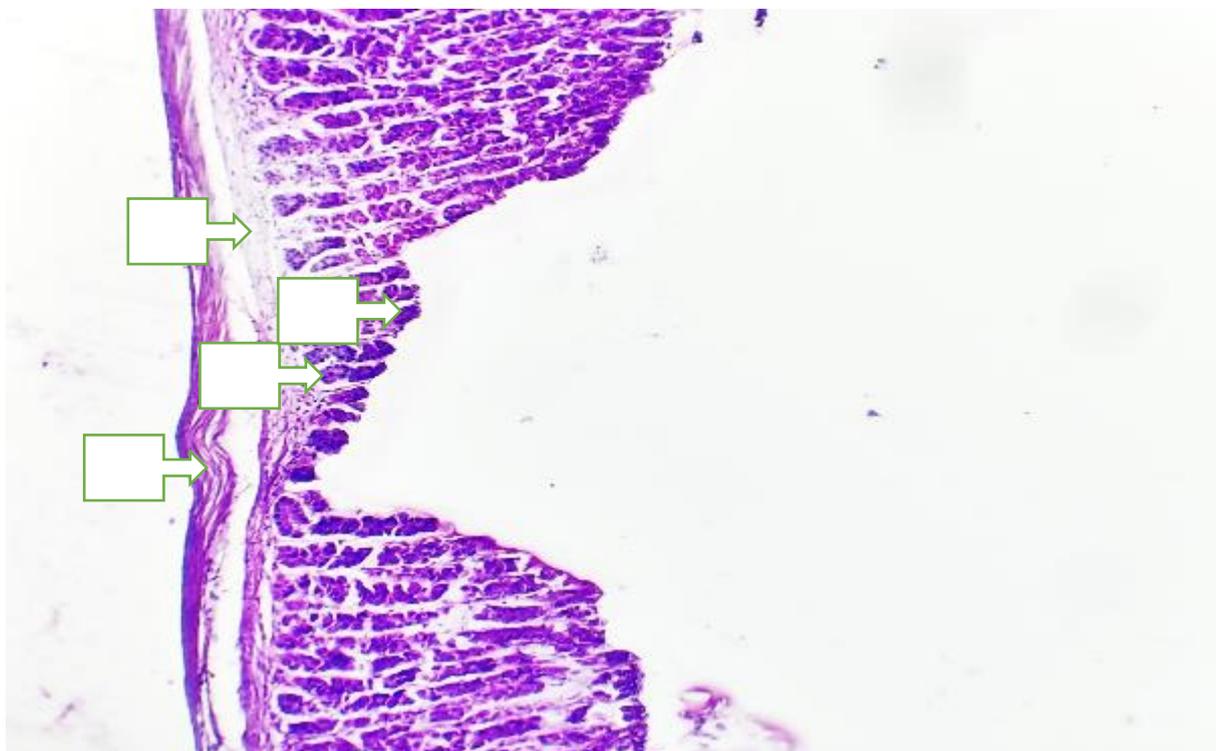


Рис. 3.2.6. Морфологическое строение тело желудка. Окраска гематоксилин-эозин. Об 10x10 ок.

Исследование морфологической структуры тельной части желудка, представлены на рисунке 3.2.6., где зафиксированы важные изменения в его тканях. Наблюдается пролиферация покровного эпителия слизистой оболочки (1), что свидетельствует об активном процессе обновления клеток, стимулированного регенеративными потребностями или воспалительными

стимулами. Это ключевой момент, указывающий на динамические процессы внутри ткани.

Происходит пролиферация и гипертрофия слизистой оболочки (2), что указывает на усиленную функциональную активность желез и их адаптацию к изменяющимся условиям, что может быть связано с увеличением секреторной деятельности или ответом на внутренние изменения.

В подслизистом слое выявляется гипертрофия соединительной ткани (3), сопровождающаяся присутствием лимфоцитов, что отражает активизацию репаративных процессов и участие иммунной системы в защите и восстановлении тканей. Гипертрофия мышечных волокон в мышечном слое (4) говорит об их адаптации к новым функциональным требованиям и усиленной работе, при этом отсутствие отека свидетельствует о стабилизации и завершении адаптивных процессов.

Выводы. Для поддержания здоровья организма необходимы белки, углеводы, жирные кислоты, микроэлементы и витамины. Различные патологические процессы, в том числе возникающие по разным причинам эрозии и острые язвы желудка, могут приводить к нарушениям питания, всасывания и переваривания пищи. Недостаток белков приводит к задержке развития организма и отсутствию регенерации. Часто дефицит белков сопровождается недостатком витаминов. Для нормального развития организму необходимы 13 витаминов, из которых 4 растворимы в жирах, а 9 - в воде. В результате эрозий и острых язв желудка может нарушаться всасывание витамина В12 в желудочно-кишечном тракте, что ведет к дефициту фолиевой кислоты и развитию мегалобластной гиперхромной анемии, или дефициту витамина С, который замедляет производство фибробластами, нарушает гидроксилирование проколлагена, делает его более подверженным разрушению ферментами. Недостаток витамина А ведет к нарушению физиологической регенерации, развитию атрофии и метаплазии. Организму также необходимы микроэлементы. Считается, что для жизни необходимо 15 биогенных элементов. В случае заболеваний желудка

нарушение всасывания цинка может привести к замедлению регенераторных процессов.

Мы обнаружили, что уменьшение количества и функции Т-лимфоцитов, а также МАЛТ-клеток приводит к увеличению паразитарных заболеваний, грибковых инфекций и вирусов. Чтобы предотвратить и лечить вышеупомянутые состояния, применение масла гранатовых косточек показало высокую эффективность. Масло гранатовых косточек богато витаминами, ненасыщенными жирными кислотами, минералами и растительными экстрактами. В частности, пуникалиновая жирная кислота, содержащаяся в масле гранатовых косточек, обладает антисептическими, противовоспалительными и местными лечебными свойствами. Комплексное воздействие масла гранатовых косточек приводит к улучшению кровоснабжения клеток и тканей, усиливает процесс деления стволовых клеток в области, где сохранена целостность базальной мембраны желудочной слизистой оболочки, их пролиферацию и дифференциацию в слизистые, париетальные, главные и энтероэндокринные клетки. Ускорение деления стволовых клеток ведет к возрастанию митотической активности, и некоторые из этих клеток перемещаются к поверхности, обновляя клетки желудочных ямок, в то время как другие проникают вглубь желез и дифференцируются в тельные, слизистые, париетальные и энтероэндокринные клетки. Это приводит к увеличению числа желез, складок и ямок в слизистом слое, что указывает на восстановление и рост слизистой оболочки, улучшение процессов всасывания и заживления. Мы можем наблюдать заживление эрозий и язв желудка без образования рубцов. Были выявлены признаки гиперплазии эпителия специализированных желез и утолщения мышечной пластинки слизистой оболочки. Уменьшение признаков полнокровия венозных сосудов подслизистого слоя после лечения указывает на улучшение функции иммунной системы: стимуляцию МАЛТ-клеток, укрепление стенок кровеносных сосудов специальной пластинки слизистого слоя, увеличение полнокровия в капиллярах, улучшение кровообращения, увеличение и

равномерное распределение Т-лимфоцитов, синтез коллагеновых волокон фибробластами, которые при окрашивании по Ван-Гизону приобретают розово-красный цвет и равномерно распределяются. Это указывает на исчезновение процесса гипоксии и улучшение питания тканей и органов, что приводит к их гипертрофии. Усиление прочности мышечных волокон в мышечном слое и их гипертрофия также были отмечены. Мы можем видеть исчезновение отека и воспалительного инфильтрата между мышечными волокнами. Мы можем утверждать на основе морфологических и морфометрических измерений, что процесс регенерации в желудке проходит быстро, и язвы заживают без образования рубцов.

ГЛАВА IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ РИСКА ПЕРЕХОДА ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ В ЯЗВЕННУЮ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА У ПОДРОСТКОВ

§4.1. Состояние гуморального иммунитета у подростков с хроническим гастритом

Гастритические изменения представляют собой реакции слизистой оболочки желудка в ответ на различные эндогенные и экзогенные патогенные факторы. К основным изменениям, из которых складывается морфологическая картина хронического гастрита, относятся воспаление, атрофия, нарушение клеточного обновления, в том числе метаплазия и дисплазия. Бактерия *Helicobacter pylori*, колонизирующая слизистую оболочку желудка, служит этиологическим фактором гастрита. Установление этиологического значения *H. pylori* сделало хронический гастрит четко очерченной и клинически значимой нозологической единицей - заболеванием с известной причиной, этапами патогенетического развития, определенным прогнозом и, наконец, определило возможности этиотропного лечения [245, Р. 199]

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по данным эпидемиологических исследований в различных регионах инфицированы более 65–92 % взрослого населения [231, С. 14].

Высокая частота *H. pylori* определяет высокую частоту хронического гастрита [240, Р. 125-228].

Боль в животе является одной из наиболее распространенных медицинских проблем у детей, которая наблюдается у 10–12% детей школьного возраста в развитых странах. Боль может быть вызвана различными факторами, включая желудочно-кишечные инфекции, такие как *Helicobacter pylori*, воспаление или функциональные расстройства. Во многих случаях диагностика точной причины боли в животе является сложной

задачей, поскольку эти симптомы могут быть вызваны широким спектром органических или функциональных расстройств [229,С.49-54].

Гастрит — это гистологический диагноз, характеризующийся наличием воспалительных клеток, определяемых при эндоскопической биопсии желудка; гастропатия, с другой стороны, — это термин, используемый для описания аномалий в слизистой оболочке желудка, которые можно определить при эндоскопии, с гистологическими изменениями или без них. 1 Наиболее распространенной причиной хронического гастрита у детей является инфекция *Helicobacter pylori*. Другие менее частые причины включают системный стресс, рефлюкс желчи, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, болезнь Крона, эозинофильное заболевание, аутоиммунный гастрит, лимфоцитарный гастрит и редко синдром Золлингера-Эллисона [233,Р.424-429].

Гастрит, особенно хронический гастрит, связанный с *Helicobacter pylori*, является важной причиной хронической боли в животе у детей. Распространенность этой инфекции значительно выше в развивающихся странах и зависит от таких факторов, как географические условия и социально-экономический статус. Например, распространенность *Helicobacter pylori* у детей, как сообщается, составляет около 69% в Африке, 78% в Южной Америке и 51% в Азии [229,Р.49-54].

Helicobacter pylori является наиболее распространенной причиной хронического гастрита и язвенной болезни. На протяжении десятилетий *H. pylori* колонизирует слизистую оболочку желудка детей и взрослых. По оценкам, более половины населения мира инфицированы. Распространенность этой грамотрицательной бактерии выше в развивающихся странах и среди населения Средиземноморья. Не все штаммы *H. pylori* одинаково вирулентны. Последствия инфекции зависят от этих факторов вирулентности, а также от генетического фона хозяина. Передача происходит гастро-оральным, фекально-оральным или орально-оральным

путем. Поэтому для снижения скорости передачи важна хорошая гигиена [248,Р.122-126]

Многие родители обращаются к врачу из-за беспокойства по поводу *H. pylori*, вызванного тяжелыми симптомами или осложнениями, связанными с *H. pylori*, в их семье. В Западной Европе врачи первичной медицинской помощи часто проводят диагностическое тестирование детей с хронической болью в верхней части живота и диспепсией под давлением родителей. Во многих странах этот тест проводится с использованием теста на антиген в кале. В случае положительного результата часто инициируется слепое лечение эрадикацией, что увеличивает риск развития устойчивости к антибиотикам. Поэтому врачу первичной медицинской помощи с доверительными отношениями с семьей может быть сложно применять рекомендации. Им может быть трудно отказать пациенту, требующему, чтобы его дети прошли тестирование на *H. pylori*, потому что у него только что было кровотечение из язвы желудка. Следовательно, если обнаружен *H. pylori*, убедить родителя в том, что нет показаний к эрадикации, нелегко [263,Р. 618-624.].

Распространенность гастрита в результатах эндоскопической биопсии у детей составляет около 20%, что подчеркивает важность своевременной диагностики. Учитывая высокую распространенность инфекции *H. pylori* и гастрита у детей, особенно в условиях ограниченных ресурсов, поиск неинвазивных и экономически эффективных методов диагностики имеет большое значение [229,Р.49-54]

Разработка рекомендаций, специфичных для детей и регионов, представляется рекомендуемым шагом вперед из-за различий в распространенности и инвазивности *H. pylori*, а также в доступности диагностики и лечения [229,Р.49-54].

Исследование проведено на 120 больных детей хроническим гастритом в возрасте 14-17 лет, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии БОДМПМЦ в период 2021-2023 годы.

Верификацию ХГ проводили по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), классифицировали по международной классификации болезней (МКБ-10).

При обследовании больных у 73 больных выявили эрозивную форму ХГ, ассоциированный с *H. Pylori* (60,8%), у 47 больных- *H. Pylori* неассоциированный эрозивный ХГ (39,2%), что показывает преобладание среди детей подросткового возраста *H. Pylori* ассоциированного ХГ в 1,5 раза.

Патоморфологический диагноз хронического гастрита ставился на основании фиброгастроскопии и Модифицированной Сиднейской системы. *H. pylori* выявлялся определением антител (IgM и IgG).

Антитела (IgG и IgM) к *H. pylori* определены методом ИФА наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Средняя концентрация IgG *H. pylori* составила $106,7 \pm 8,6$ АЕ/мл; IgM *H. pylori* – $71,2 \pm 5,3$ АЕ/мл.

Фракционный метод исследования желудочного сока показал преобладание повышения кислотообразующей и секреторной функции желудка.

Общие иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови пациентов определили методом твердофазного ИФА.

Для изучения состояния синтеза цитокинов, факторов роста и повреждения (IL-1 β , IL-10, TNF α , VEGF) использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (СанктПетербург).

С учетом важного значения *H. Pylori* в развитии ХГ распределили больных в зависимости от ассоциации ХГ с *H. Pylori*. Из всех больных для исследования отобрали 45 пациентов с *H. Pylori* ассоциированным ХГ (1-группа), 45 больных с *H. Pylori* неассоциированным ХГ (2-группа). В качестве контроля были обследованы 30 здоровых детей 14-17 лет.

Для изучения цитокинов проводили анализы крови пациентов с определением титра антител (IgG и IgM) к *H. Pylori*, иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови, секреторный IgA в ротовой жидкости, IL-1 β , IL-10,

TNF α , VEGF в сыворотке крови пациентов. При этом забор крови проводили в периоды до начала и через 3 недели (21 день) после лечения.

Критериями включения являлись больные в возрасте от 14-17 лет с диагнозом ХГ, подтвержденными клиническими и лабораторно-инструментальными методами, госпитализированные в стационар.

Критерии включения в исследование:

5. Наличие у пациента хронического гастрита.
6. Отсутствие других хронических заболеваний, которые могли бы влиять на хронический гастрит.
7. Отсутствие операций на органах брюшной полости, за исключением.
8. Получение добровольного информированного согласия от каждого пациента или от его законного представителя.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию факторов риска заболеваний ЖКТ.

Критерии исключения из исследования:

3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
4. Пациенты, имеющие хронические заболевания, которые могут оказать влияние на хронический гастрит.
5. Участие в исследовании возможно только после получения добровольного информированного согласия от пациента или его законного представителя, если пациент моложе 18 лет.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Возрастно-половое распределение больных детей показало преобладание ХГ у мальчиков-63 (70,0%), (рис.1.).

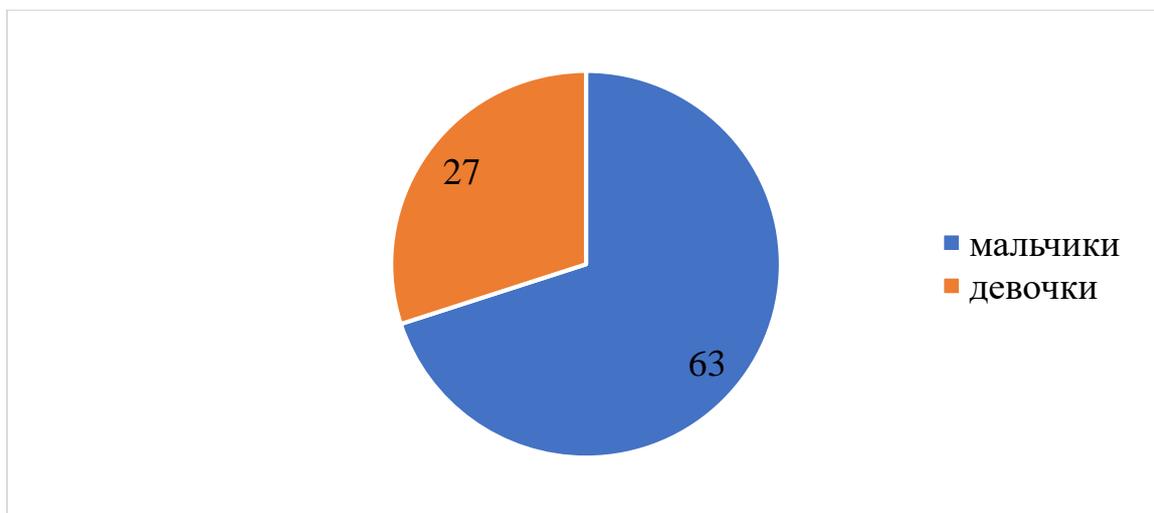


Рисунок 1. Распределение больных детей с хроническим гастродуоденитом

Больные поступили в стационар в основном с жалобами на боли в животе -88%, с локализацией в эпигастрии-54 (60%), с распространением на левое и правое подреберье и подвздошную область-24 (26,6%). При сборе анамнеза и учета локализации боли выявили явления желудочно-кишечной диспепсии-59 (65,5%), с преобладанием тошноты-29 (32,2%), с изжогой-25 (27,7%) и отрыжкой-27 (30%). У 21% больных детей выявили склонность к запорам, 32% имеет склонность к диарееи.

Отобранные для исследования подростки были обследованы на синдром вегетативной дисфункции. При этом у 51% установлены такие симптомы вегетативной дисфункции, как головные боли-21%, плаксивость-35%, неустойчивость эмоционального статуса-18%, раздражительность-22% холодные конечности-3%, повышенная сухость кожи-1%.

Наследственную предрасположенность к гастродуоденальной патологии имели 29 (32,2%) детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 17 (58,6%) детей.

В ходе изучения влияния факторов риска выявили случаи раннего искусственного вскармливания детей в 14 случаев (15,5%), нерациональное питание детей в дошкольном и младшем школьном возрасте с

преимущественным употреблением сахаросодержащих, солёных, копченых, маринованных продуктов питания и пряностей у 62 больных детей (68,8%).

Комплексные исследование гуморальной системы иммунитета у детей с *H. Pylori* ассоциированным ХГ в период обострения заболевания показали дисбаланс гуморального звенья иммунитета (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели гуморального иммунитета у пациентов

показатели	Контрольная группа n=30	1-группа, n=45	2-группа, n=45
IgA g/l	0,56± 0,05	0,4 ± 0,06*	0,50± 0,06
sIgA mg/l	2,3±0,39	1,62± 0,29	1,93±0,27
IgM g/l	0,23± 0,08	0,87± 0,24*	0,29± 0,05^
IgG g/l	6,7± 0,95	3,3± 0,89*	4,8± 0,89

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)

^- значения достоверны по отношению к 1-группе (^P<0,05)

Известно, что *Helicobacter pylori* является возбудителем острых и хронических форм гастрита, ведущим этиопатогенетическим фактором язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, служит основным патогенным микроорганизмом, вызывающим аденокарциному желудка и низкодифференцированную лимфому желудка. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что приблизительно половина населения мира инфицирована *H. pylori*. *Helicobacter pylori* – относительно древний микроорганизм, который сосуществует с людьми более 100 тысяч лет. Микроорганизм обладает существенной генетической изменчивостью, что отражается на особенностях течения хеликобактерной инфекции, на антибиотикорезистентности микроорганизма и способности вызывать рак желудка. Организм хозяина реагирует на присутствие *H. pylori*, вырабатывая иммунный ответ на этот микроорганизм.

Helicobacter pylori является серьезной проблемой общественного здравоохранения, учитывая ее высокую распространенность, растущие темпы устойчивости к антибиотикам и канцерогенный эффект, все это создает проблемы для терапевтов, гастроэнтерологов и других врачей-специалистов. Поскольку почти половина населения мира является носителем *H. pylori*, канцерогенные последствия вызывают беспокойство у многих врачей. Недавние рекомендации рекомендуют проводить тестирование групп высокого риска на *H. pylori* с использованием неинвазивных или инвазивных методов. Инфекция *Helicobacter pylori* обычно приобретается в детстве и является одной из самых распространенных инфекций у людей. Хорошо известно, что *H. pylori* принадлежит человечеству сотни тысяч лет и сопровождала миграцию людей из Африки. Международные руководящие принципы для взрослых рекомендуют лечить всех инфицированных пациентов, поскольку *H. pylori* была классифицирована ВОЗ среди первоклассных человеческих канцерогенов в 1994 году, и это один из основных факторов, участвующих в развитии рака желудка. Напротив, международные руководящие принципы для детей более ограничительны в рекомендациях по искоренению инфекции у детей. Хотя многие исследования продемонстрировали доказательства патологической роли *H. pylori* независимо от возраста инфицированных пациентов, многие другие подчеркнули ее защитную/положительную роль при нескольких внежелудочных заболеваниях у детей [183,Р.512-528].

В исследовании установлено статистически значимое снижение уровня общего IgA в сыворотке крови у пациентов 1-группы до $0,4 \pm 0,06$ г/л, п против контрольных значений- $0,56 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,05$. У больных 2-группы отмечается тенденция к снижению до $0,50 \pm 0,06$ г/л.

Транзиторное снижение уровня IgA встречается при многих состояниях, таких как инфекции (краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция), нефропатии, патология печени, ожоговая болезнь, неопластические процессы. Кроме того, транзиторное снижение возможно при лечении ибупрофеном,

сульфасалазином, D-пеницилламином, карбамазепином, каптоприлом [263,Р.618-624].

Несмотря на то обстоятельство, что IgA служит ключевым фактором иммунитета слизистых оболочек, до сих пор остаётся загадкой, почему у 85–90% пациентов с СД IgA клинические проявления отсутствуют [262,Р.473-477], данный дефект оказывается случайной лабораторной находкой.

В наших исследованиях установленное снижение уровня IgA при *H. pylori* ассоциированом ХГ у подростков объясняется наличием сопутствующих заболеваний органов дыхания. При этом у 11 больных выявили также лямблиоз (24,4%), что может быть причиной дефицита синтеза IgA.

Анализ уровня секреторного sIgA показал также тенденцию к его снижению у пациентов 1-группы в 1,4 раза, в 1,2 раза у пациентов 2-группы по сравнению контролю.

Известно, образование молекулы sIgA происходит следующим образом: в субэпителии слизистых оболочек и связанных с ними железах плазматические клетки продуцируют полимерный IgA, который перемещается через эпителий благодаря Ig-рецептору (pIgR). В это время часть рецептора связывается с IgA и затем расщепляется с образованием молекулы sIgA. Фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом, необходим для поддержания стабильности молекулы sIgA [255,Р.112].

Доказано, что антитела sIgA эффективны против различных видов патогенов, включая вирусы, благодаря таким механизмам, как нейтрализация, подавление адгезии к поверхности слизистой и инвазии в эпителиальные клетки, агглютинации и облегчению удаления патогенных микроорганизмов в слизистом секрете [254,Р.681-685].

Основным фактором защиты на уровне слизистых оболочек является секреторный IgA – гетерогенный изотип иммуноглобулинов, который встречается в 3 молекулярных формах (секреторной, полимерной и

мономерной), он представлен 2 подклассами (IgA1 и IgA2), а также в виде многочисленных гликоформ [253,Р.687-691].

sIgA является основным изотипом антител иммунной системы слизистых. Он вырабатывается в количествах, значительно превышающих таковые всех других изотипов Ig, вместе взятых. В то время как циркулирующий IgA в основном представлен в виде мономерной формы и состоит преимущественно из подкласса IgA1, секреторный IgA является полимером и состоит из различных пропорций Ig подклассов A1 и A2 [251,Р.448-453].

Например, в секрете носа содержится от 80 до 90 % IgA1, в слюне – 60 % [250,Р.706-713].

Общая недостаточность синтеза IgA, как правило, связана с аномалиями синтеза мономера, вследствие чего снижается содержание как сывороточного, так и секреторного IgA. Иногда встречаются дефекты J-цепи, при этом отсутствует только секреторный IgA [4,С.18-19].

Анализ уровня IgM показал достоверное его повышение у пациентов 1- группы в 3,8 раза против контроля- $0,23 \pm 0,08$ г/л, что подтверждает обострение ХГ. У больных 2-группы IgM был достоверно низкий по отношению значений пациентов 1-группы ($p < 0,05$), рис.2.

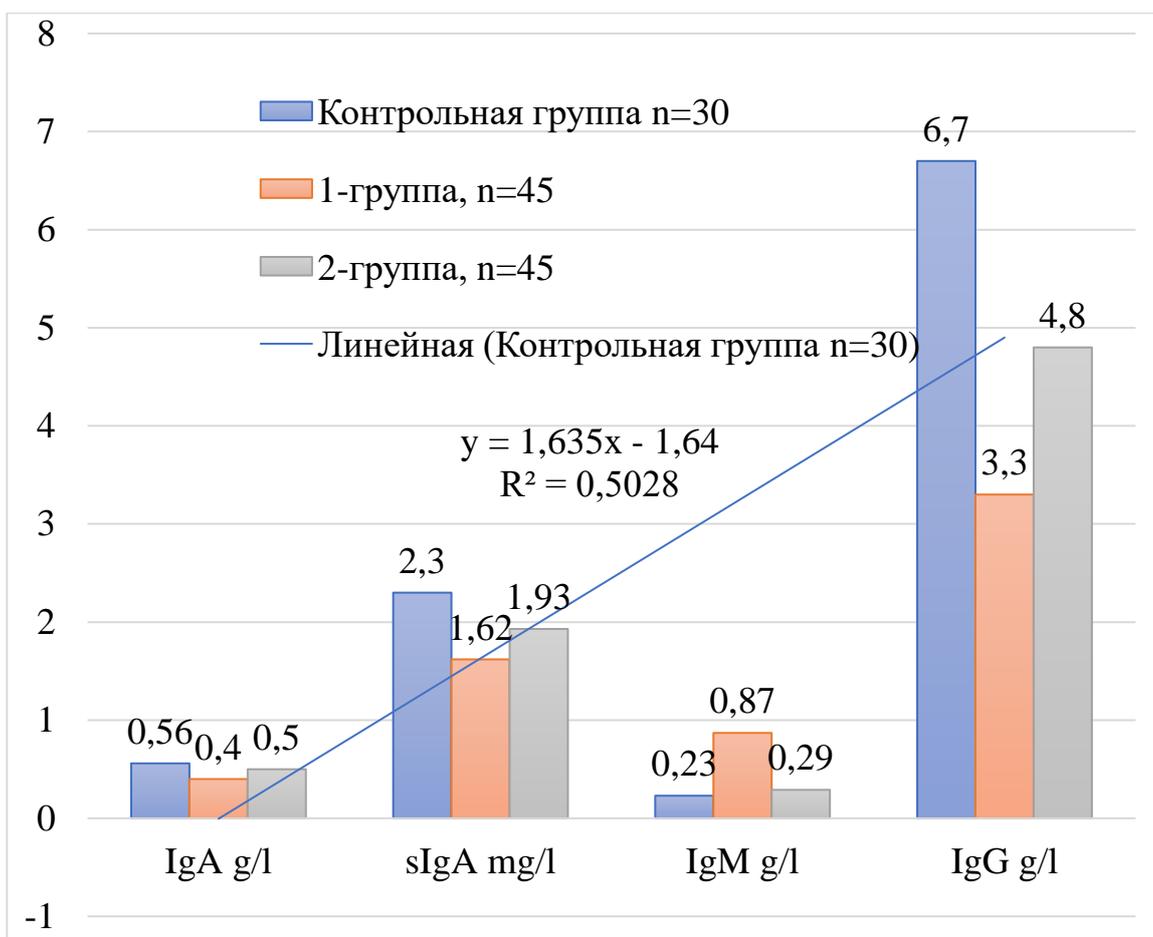


Рисунок 2. Показатели гуморального иммунитета при хронических гастритах у подростков

В ходе исследования установлен дефицит синтеза IgG, у больных 1-группы снижен в 2,0 раза ($p < 0,05$), у больных 2-группы – в 1,39 раза. Установленное явление показывает состояние вторичного иммунодефицита у подростков с ХГ.

Таким образом, изучение гуморального иммунитета при хронических гастритах у подростков позволило установить снижение уровня IgA при *H. pylori* ассоциированом ХГ у подростков, что объясняется наличием сопутствующих заболеваний органов дыхания и лямблиоза (24,4%). А также ХГ у подростков протекает на фоне дефицита IgG и снижения секреторного sIgA независимо от ассоциации с *Helicobacter pylori*.

§4.2. Состояние синтеза цитокинов при хронических гастритах у подростков

В последнее время в качестве одного из патогенетических механизмов рассматривают повышенный апоптоз, который приводит к уменьшению продолжительности жизни В-клеток, снижению синтеза антител и нарушению секреции цитокинов [259,Р.831-837].

Изучение цитокинов в сыворотке крови пациентов исследуемой группы показало 7-кратное повышение уровня IL-1 β у пациентов 1-группы (19,4 \pm 3,4 пг/мл) против контроля-2,7 \pm 0,96 пг/мл, что носит значимость на уровне $p < 0,05$, табл.2.

Таблица 2.

Цитокины при хронических гастритах у подростков

Показатели в пг/мл	Контрольная группа n=30	1-группа, n=45	2-группа, n=45
IL-1β	2,7 \pm 0,96	19,4 \pm 3,4*	5,96 \pm 2,1 [^]
IL-10	24,96 \pm 2,6	8,7 \pm 2,1*	18,9 \pm 4,4 [^]
TNF-α	9,0 \pm 2,5	56,2 \pm 8,5*	45,8 \pm 8,4*
VEGF-A	115,5 \pm 10,8	244,4 \pm 59,3*	157,5 \pm 46,9

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контролю

(* $P < 0,05$; **0,01;*** - 0,001) [^]- значения достоверны по отношению к 1-группе ([^] $P < 0,05$; ^{^^}0,01; ^{^^^}- 0,001)

У больных подростков 2-группы IL-1 β имеет тенденцию к повышению до 5,96 \pm 2,1 пг/мл против контроля. При этом сравнительная оценка показатели в зависимости от ассоциации с *H. Pylori* показала его повышение в 3,25 раза при наличии *H. Pylori* против показателей пациентов 2-группы, $p < 0,05$.

Известно, что IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 и TNF-α являются провоспалительными маркерами.

В исследовании установленное повышение уровня IL-1β свидетельствует об активации синтеза провоспалительных цитокинов при ХГ, особенно при ХГ, ассоциированных с *H. Pylori*.

При ХГ у подростков отмечается снижение уровня IL-10 в 2,9 раза у пациентов 1-группы, против контроля- 24,96±2,6 пг/мл ($p < 0,05$), в 2,2 раза против показателей 2-группы ($p < 0,05$), рис.2.

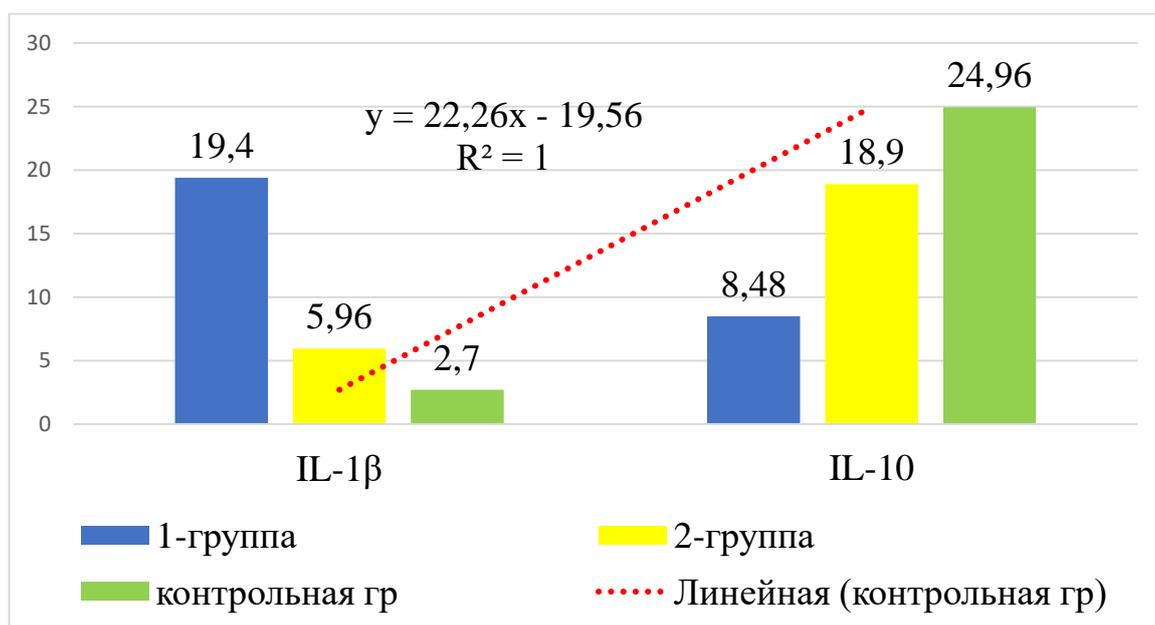


Рисунок 2. Надежность определения цитокинов при хронических гастритах у подростков

Установленное явление свидетельствует о влиянии *H. Pylori* на синтез цитокинов при этом.

В ходе изучения цитокинов при ХГ у детей выявили также достоверное повышение уровня TNF-α у пациентов с эрозивным ХГ независимо от ассоциации с *H. Pylori*, рис.3.

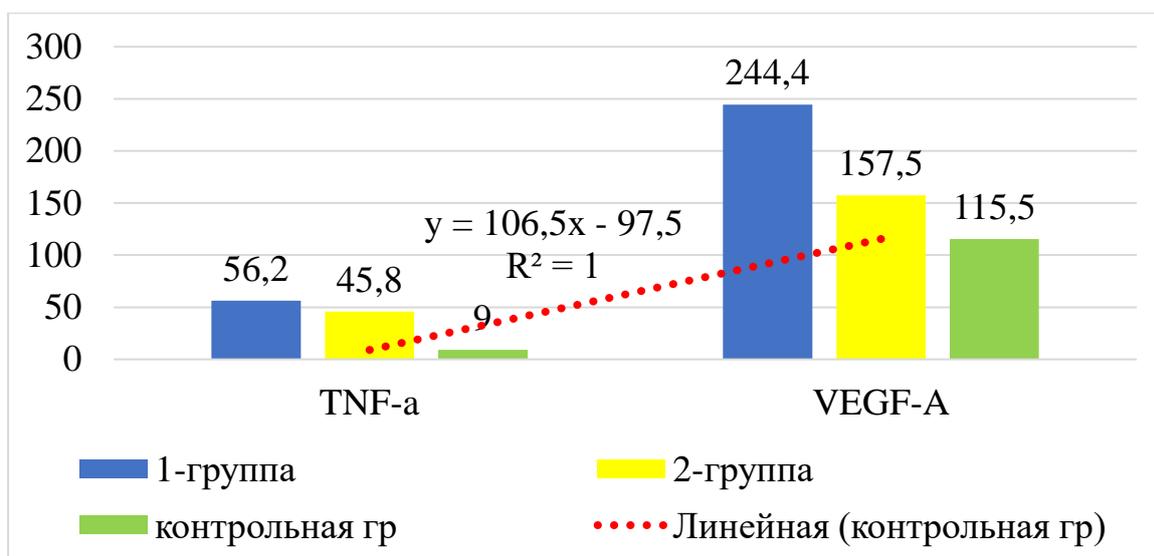


Рисунок 3. Надежность определения факторов некроза опухоли альфа и сосудистого эндотелина при хронических гастритах у подростков

В настоящее время известны три основные направления действия TNF:

- цитотоксическое, направленное на клетки опухоли либо клетки, пораженные вирусами;

- иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток;

- влияние на метаболизм, способное привести к гипергликемии, резорбции кости и увеличению мышечного гликогенолиза, т.е. кахексии, наблюдаемой при некоторых паразитарных инфекциях.

В результате высвобождения TNF повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз [WWW.BIOCHEMMACK.RU].

В исследовании установлено повышение уровня TNF-а в 6,3 раза у пациентов 1-группы, в 5,0 раза у пациентов 2-группы против контроля- $9,0 \pm 2,5$ пг/мл, что свидетельствует о высоком риске развития язвенной болезни желудка в результате повреждения сосудов и нарушения местного кровообращения.

Для детального исследования причины прогрессирования ХГ в язвенную болезнь желудка у подростков изучали фактор сосудистого эндотелина-VEGF-A. Результаты показали его повышение в 2,2 раза у больных 1-группы ($p<0,05$), в 1,36 раза у больных подростков 2-группы, что подтверждает гипотезу о наибольшем повреждении сосудистого эндотелина при ХГ при ассоциации с *H. Pylori*.

Более детальное изучение биохимического состава крови позволили выявить достоверное повышение АСТ у пациентов независимо от ассоциации с *H. Pylori*, ($P<0,05$). Другие изученные параметры крови, такие как, общий белок, мочевины и АЛТ были на уровне контрольных значений, табл.3.

Таблица 3

**Иммуно-биохимические показатели в сравнении прогрессии
хронического гастрита в язвенную болезнь желудка**

Показатель и крови	Контроль ная группа n=30	1-группа, n=45	2-группа, n=45
Общий белок	70,3±3,1	65,5±5,4	70,1±3,1
мочевина	4,5±1,7	5,8±2,3	6,1±2,9
АЛТ	33,9±7,6	27,3±4,8	38,6±5,7
АСТ	45,4±3,0	59,8±4,3*	65,8±3,8*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (* $P<0,05$)

Следовательно, полученные результаты показывают зависимость от состояния иммунных механизмов защиты организма в прогрессии ХГ в язвенную болезнь желудка.

При этом важен учет надежности определения цитокинов IL-1 β , IL-10, TNF- α и VEGF-A для правильной постановки диагноза и прогноза трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка у подростков.

На основании полученных результатов разработали алгоритм диагностики и прогноза перехода ХГ в язвенную болезнь у детей:

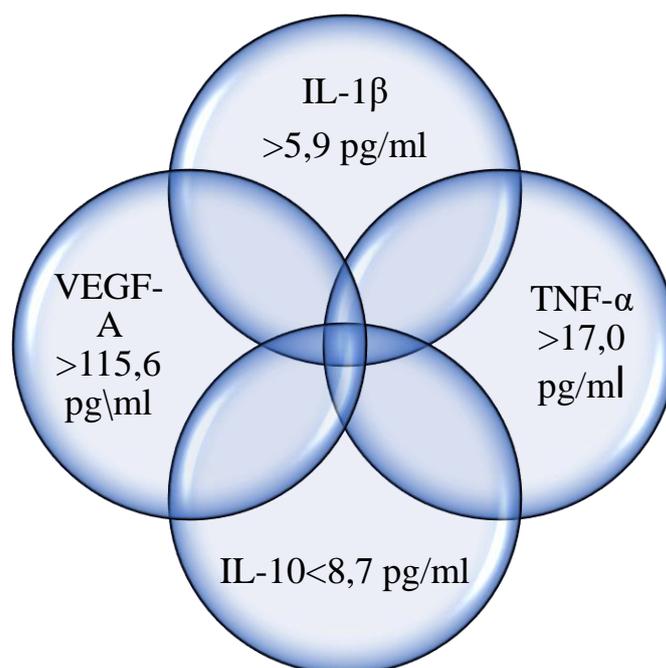


Рисунок 4. Конкретные иммунологические индикаторы риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков

Таким образом, изучение значения иммунологических показателей крови в прогрессии ХГ в язвенную болезнь желудка диктует о необходимости разработки иммунологических индикаторов прогноза прогрессии ХГ в язвенную болезнь желудка у подростков.

Использование данных рекомендаций позволяет контролю и мониторинга ХГ, повышению эффективности диагностики и правильному выбору метода лечения пациентов с ХГ, способствует уменьшению смертности и инвалидности при этом.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАСЛА ГРАНАТНЫХ

КОСТОЧЕК ПРИ ЭРОЗИВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТАХ У ПОДРОСТКОВ

§5.1. Клинико-морфологическая оценка эффективности применения масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков

Масло гранатных косточек состоит из триглицеридов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, в основном это пуниковая кислота, обладающая выраженным положительным биологическим эффектом на организм [257, P.80-88]. С целью изучения эффективности применения масла гранатных косточек при эрозивных ХГ у подростков отобрали больных с учетом важного значения *H. Pylori* в развитии ХГ и распределили больных в зависимости от ассоциации ХГ с *H. Pylori*. При этом 45 пациентов с *H. Pylori* ассоциированным ХГ составили 1-группу, 45 больных с *H. Pylori* неассоциированным ХГ - 2-группу. В качестве контроля были обследованы 30 здоровых детей 14-17 лет.

1-группа получила традиционное лечение с включением масла гранатных косточек;

2- группа получила только традиционное лечение.

Традиционное лечение включало в себя: диету (стол№1), при выявлении *H. pylori* назначалась эрадикационная терапия по тройной схеме (денол+метронидазол+амоксициллин или денол+амоксициллин+омепразол в возрастных дозировках [258,P.50-56]. В течение 7 дней, при нехеликобактерной формы гастродуоденита эрадикационная терапия не применялась; далее по показаниям использовались седативные фитопрепараты, антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, по показаниям получили физиотерапевтическое лечение в виде электрофореза с раствором 0,25% новокаина в область эпигастрии с курсом 3-4 сеанса. Масло гранатных косточек применялось в течение 14 дней.

Для изучения цитокинов проводили анализы крови пациентов с определением титра антител (IgG и IgM) к *H. Pylori*, иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови, секреторный IgA в ротовой жидкости, IL-1 β , IL-10, TNF α , VEGF в сыворотке крови пациентов. При этом забор крови проводили в периоды до начала и через 3 недели (21 день) после лечения.

Критериями включения являлись больные в возрасте от 14-17 лет с диагнозом ХГ, подтвержденными клиническими и лабораторно-инструментальными методами, госпитализированные в стационар.

Масло гранатных косточек назначали в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутрь в течении 20 дней.

Больные поступили в стационар в основном с жалобами на боли в животе -88%, с локализацией в эпигастрии-54 (60%), с распространением на левое и правое подреберье и подвздошную область-24 (26,6%). При сборе анамнеза и учета локализации боли выявили явления желудочно-кишечной диспепсии-59 (65,5%), с преобладанием тошноты-29 (32,2%), с изжогой-25 (27,7%) и отрыжкой-27 (30%). У 21% больных детей выявили склонность к запорам, 32% имеет склонность к диарее.

Отобранные для исследования подростки были обследованы на синдром нейровегетивной дисфункции. При этом у 51% установлены такие симптомы вегетативной дисфункции, как головные боли-21%, плаксивость-35%, неустойчивость эмоционального статуса-18%, раздражительность-22% холодные конечности-3%, повышенная сухость кожи-1%.

Исследование было проведено с учетом ассоциации ХГ с *H. Pylori*. В таблице 5.1.1. приведены результаты исследования у пациентов с ХГ в ассоциации с *H. Pylori*.

Клиническая эффективность применения масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков, ассоциированных с *H. Pylori*

показатель	Больные подростки, n=45		
	До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
Боль в эпигастрии	0,71± 0,4	0,55±0,4	0,17±0,3
диспепсия	0,51±0,5	0,4±0,5	0,17±0,3
тошнота	0,42±0,5	0,37±0,5	0,17±0,3
изжога	0,8±0,32	0,56±0,5	0,22±0,4
отрыжка	0,73±0,39	0,57±0,5	0,73±0,4
Головные боли	0,42±0,5	0,35±0,5	0,4±0,48
Голодные боли	0,68±0,4	0,57±0,5	0,28±0,4
Боль после еды	0,44±0,5	0,4±0,5	0,1±0,19
Боль в правом боку	0,33±0,4	0,33±0,4	0,2±0,32
Боль в левом боку	0,28±0,4	0,28±0,4	0,1±0,19

Анализ частоты встречаемости изученных клинических симптомов у пациентов после традиционного лечения показал уменьшение:

- боли в эпигастрии в 1,3 раза;
- диспепсии в 1,25 раза;
- тошноты в 1,14 раза;
- изжоги в 1,43 раза;

-голодных болей в 2,4 раза по сравнению с частотой встречаемости указанных клинических симптомов у пациентов до лечения, рис.5.1.1.

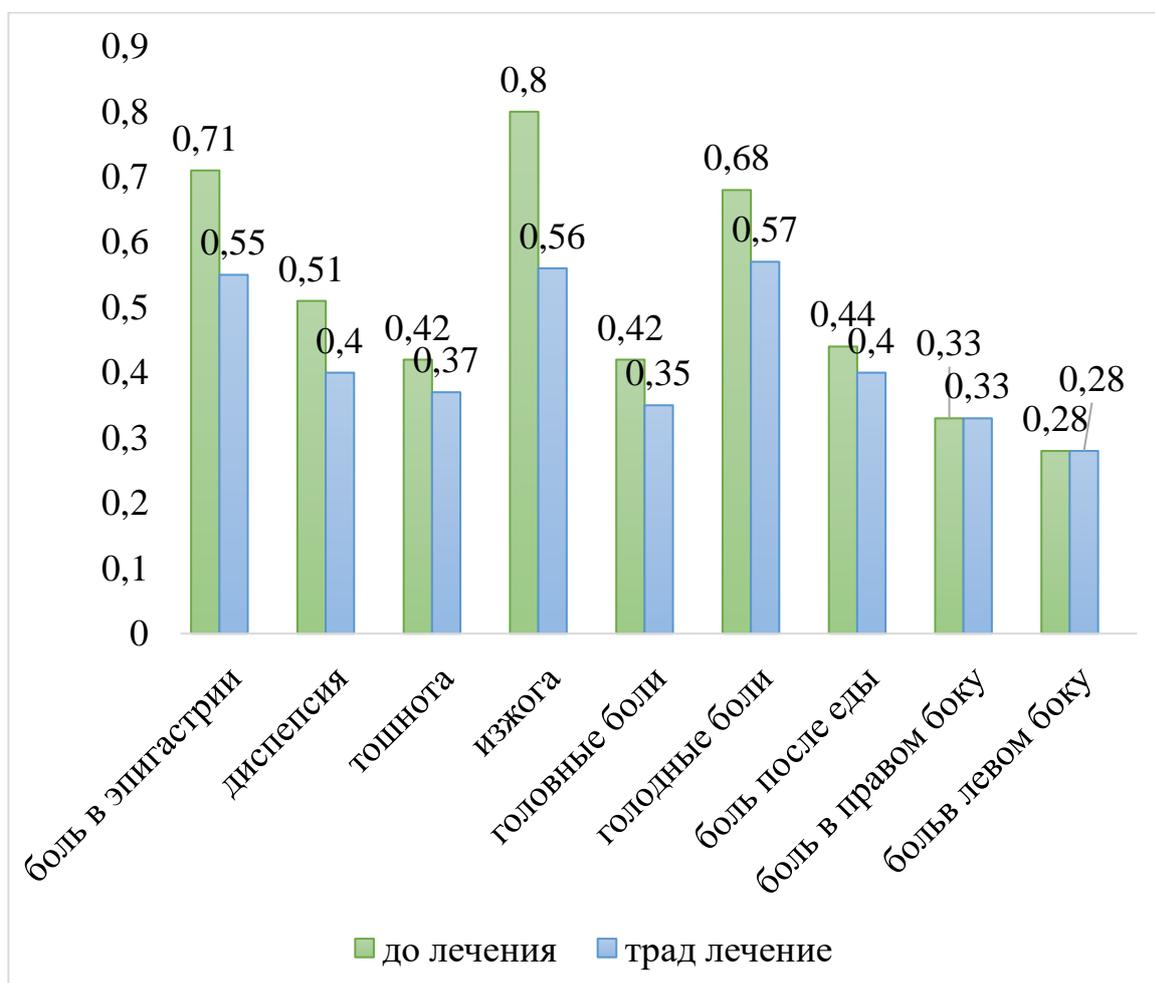


Рисунок 5.1.1. Динамика частоты клинических симптомов хронических гастритов, ассоциированных с *H. Pylori* на фоне традиционной терапии

При этом отмечается отсутствие эффекта традиционного лечения при наличии таких симптомов, как, голодные боли, боль после еды, боль в правом и левом боку, табл.5.1.1.

Следовательно, полученные результаты диктуют необходимость оптимизации лечения ХГ у детей с учетом ассоциации с *H. Pylori*.

Сравнительный анализ клинической эффективности применения масла гранатных косточек у детей при ХГ, ассоциированный с *H. Pylori* позволила установить уменьшение:

- боли в эпигастрии в 4,2 раза;

- диспепсии в 3,0 раза;
- тошноты в 2,5 раза;
- изжоги в 3,6 раза;
- голодных болей в 2,4 раза;
- боли после еды в 4,4 раза;
- боли в правом боку в 1,65 раза;
- боли в левом боку в 2,8 раза по сравнению частоты встречаемости

указанных симптомов у пациентов до лечения, рис.5.1.2.

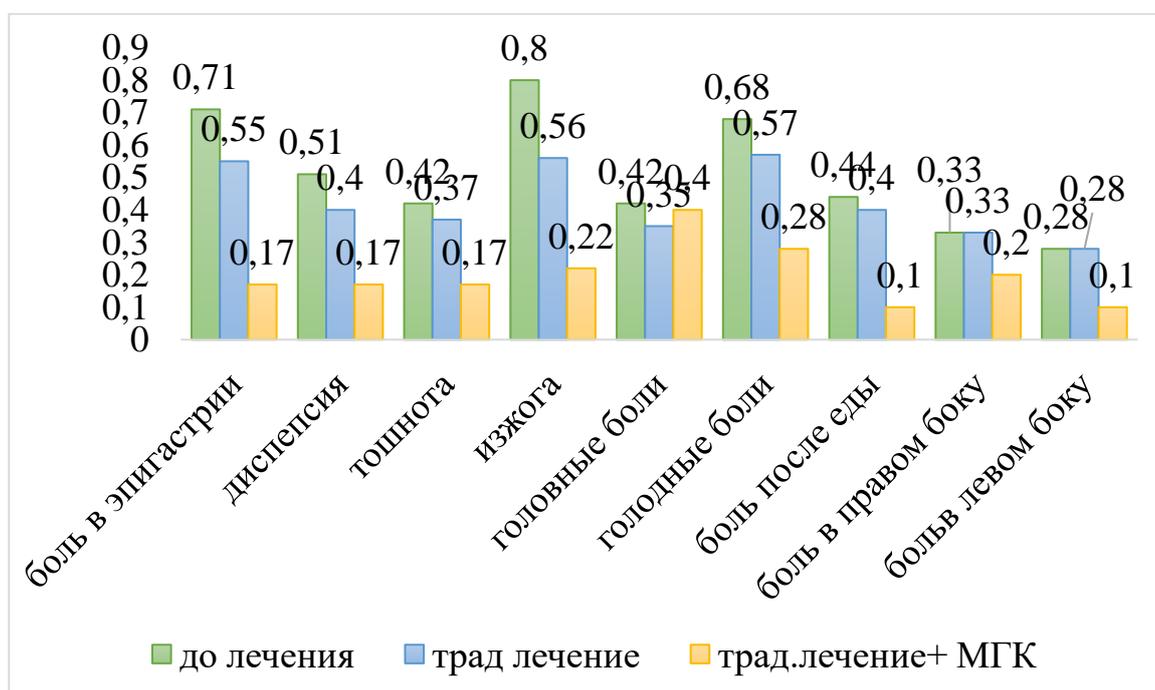


Рисунок 5.1.2. Сравнительная оценка эффективности терапии хронических гастритов, ассоциированных с *H. Pylori*

Результаты показали более выраженную эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ сравнительно традиционного лечения. Однако, при этом важно указать отсутствие эффективности применения масла гранатных косточек при отрыжке и головные боли у пациентов с ХЭГ, ассоциированный с *H. Pylori*. Вероятно, отсутствие эффекта масла гранатных косточек при отрыжке и головных болей, может быть связано с состоянием коморбидности при ХГ у подростков и требует коррекции синдрома нейровегетативной дисфункции с эрадикацией *H. Pylori*.

Сравнительная оценка динамики клинических симптомов с учетом ассоциации с *H. Pylori* позволил установить эффективность традиционного лечения ХГ у подростков.

В таблице 5.1.2. приведены результаты исследования у пациентов с ХГ неассоциированный с *H. Pylori*.

Таблица 5.1.2.

Клиническая эффективность применения масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах у подростков, не ассоциированных с *H. Pylori*

показатель	Больные подростки, n=45		
	До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
Боль в эпигастрии	0,71± 0,4	0,4±0,48	0,06±0,1
диспепсия	0,51±0,5	0,28±0,4	0,1±0,2
тошнота	0,42±0,5	0,31±0,4	0,08±0,2
изжога	0,8±0,32	0,44±0,49	0,13±0,3
отрыжка	0,73±0,39	0,44±0,49	0,22±0,4
Головные боли	0,42±0,5	0,31±0,4	0,33±0,4
Голодные боли	0,68±0,4	0,44±0,49	0,2±0,32
Боль после еды	0,44±0,5	0,4±0,4	0,04±0,08
Боль в правом боку	0,33±0,4	0,24±0,4	0,13±0,3
Боль в левом боку	0,28±0,4	0,26±0,39	0,06±0,12

Анализ частоты встречаемости изученных клинических симптомов у пациентов после традиционного лечения показал уменьшение:

- боли в эпигастрии в 1,7 раза;
- диспепсии в 1,8 раза;
- изжоги в 1,8 раза;

- отрыжка в 1,65 раза;
 - голодных болей в 1,5 раза по сравнению с частотой встречаемости указанных клинических симптомов у пациентов до лечения, рис.5.1.2.

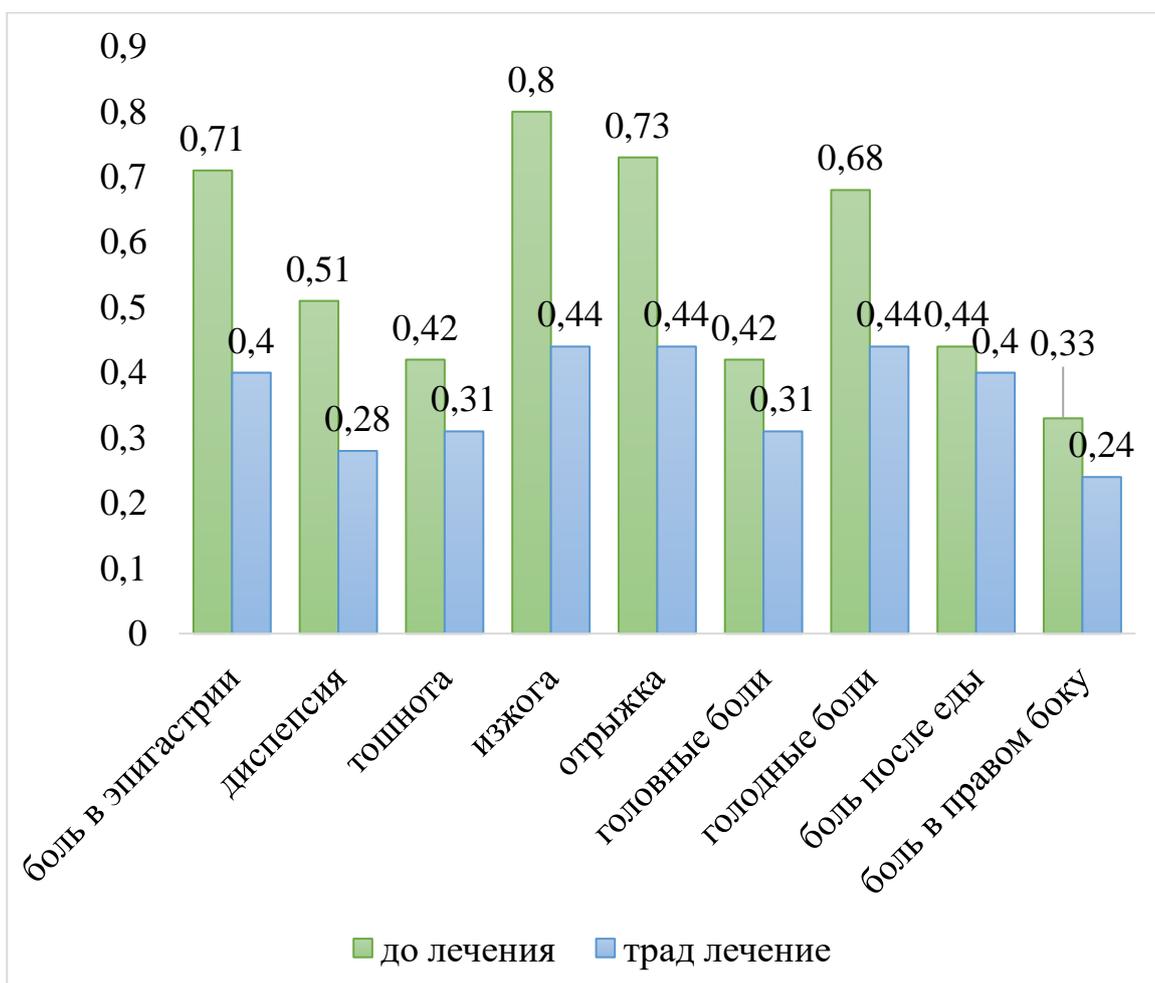


Рисунок 5.1.3. Динамика клинических симптомов в результате традиционного лечения ХГ у подростков

Отсутствует эффект традиционного лечения ХГ у подростков при тошноте, головных болей, боли после еды, боли в правом и левом боку, рис.5.1.3.

Сравнительная оценка частоты клинических симптомов при ХГ показала более выраженная эффективность масла гранатных косточек при таких симптомах ХГ неассоциированных с *H. Pylori*, как:

- боль в эпигастрии в 11,8 раза;
- диспепсия в 5,1 раза;
- тошнота- в 5,25 раза;

- изжога в 6,2 раза;
- отрыжка в 3,3 раза;
- голодные боли в 3,4 раза;
- боль после еды -в 11,0 раза;
- боль в левом боку-в 4,7 раза, рис.5.1.4.

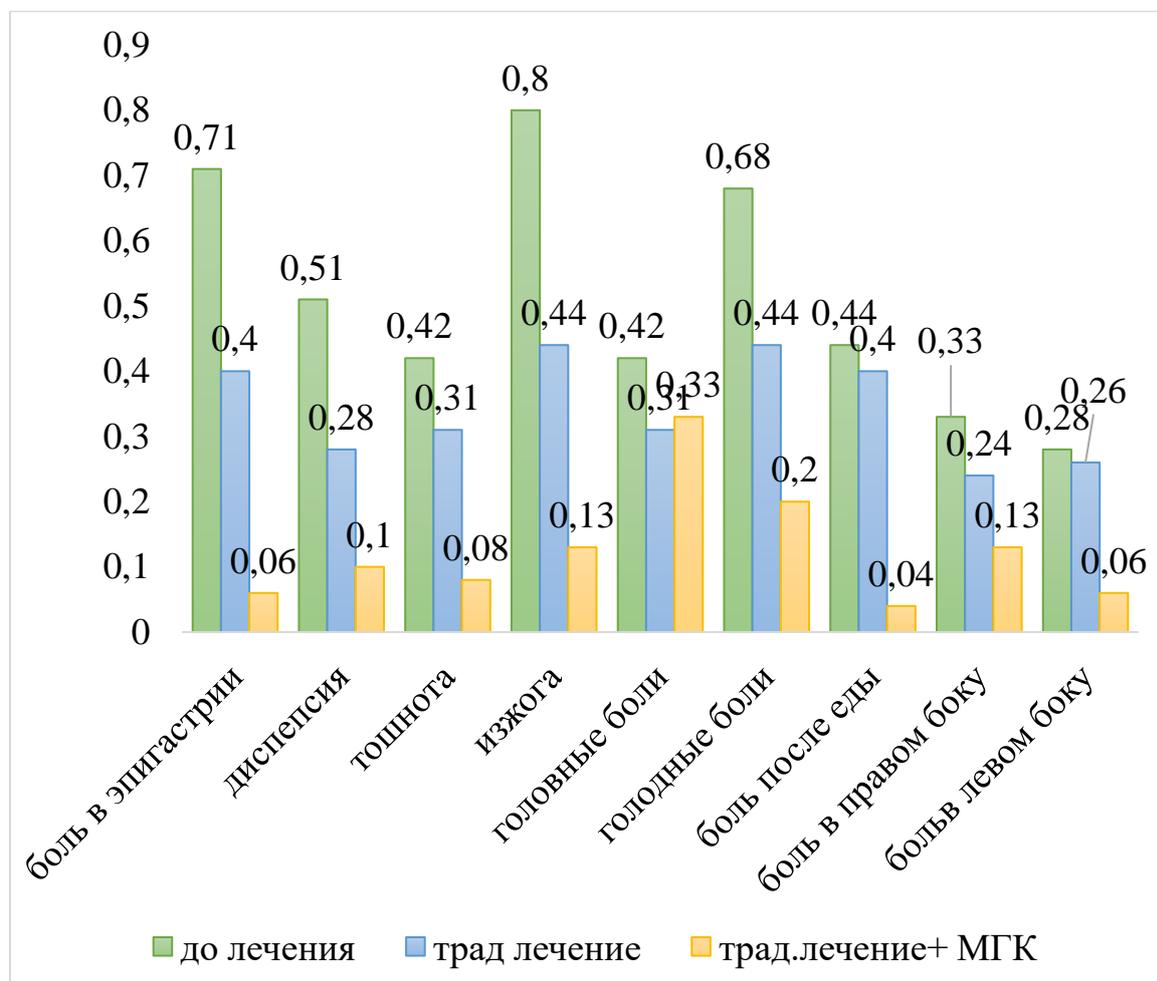


Рисунок 5.1.4. Сравнительная оценка эффективности терапии хронических гастритов, не ассоциированных с *H. Pylori*

Полученные результаты подтверждают наибольшую клиническую эффективность масла гранатных косточек при ХГ неассоциированных с *H. Pylori*. Установлена наибольшая эффективность масла гранатных косточек при боли в эпигастрии и для купирования боли после еды, устраняет изжогу, тошноту и явления диспепсии при ХГ у подростков.

§5.2. Оценка иммунологической эффективности масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах, ассоциированных с *H. Pylori* у подростков

Фитотерапия — это терапевтический подход, который использует возобновляемый ресурс, способный обеспечить менее дорогие лекарства для растущего населения мира.

Растительные фитопрепараты известны своим длительным сроком хранения и, как правило, хорошо переносятся и принимаются пациентами. Как возобновляемый ресурс, они обеспечивают постоянный запас менее дорогостоящих лекарств для удовлетворения потребностей растущего населения мира. Лекарственные растения легкодоступны как в развивающихся, так и в развитых странах. В некоторых регионах эти препараты служат единственными терапевтическими средствами, доступными для определенных сельских общин. Другие отчеты указывают, что эти травы потребляются миллионами людей во всем мире [236,Р.142-143; 223,Р.190].

Масло семян граната демонстрирует положительные эффекты, ограничивая активацию нейтрофилов и перекисное окисление липидов посредством своей антиоксидантной и противовоспалительной активности. [76,С.32-122].

Масло гранатовых косточек, извлеченное из гранатовых косточек, представляет собой слегка ароматное желтое масло со слабым запахом. Масло гранатовых косточек является основным источником пунической кислоты (конъюгированной линоленовой кислоты). Пуническая кислота представляет собой длинноцепочечную полиненасыщенную жирную кислоту омега-5 и конъюгированную молекулу α -линоленовой кислоты. Считается, что эта кислота обеспечивает множество преимуществ для здоровья [60,С.211].

Язвы желудка (ЯЖ) представляют собой распространенное желудочно-кишечное расстройство, характеризующееся повреждением слизистой оболочки и воспалением, часто провоцируемым такими факторами, как

инфекция *Helicobacter pylori* и употребление ингибиторов ЦОГ. Антиоксидантная активность Pg приписывается его способности нейтрализовать активные формы кислорода (ROS), усиливать активность эндогенных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT), и уменьшать перекисное окисление липидов [52,С.247-248].

Большинством зарубежных авторов изучается роль окислительного стресса и воспаления в патогенезе ЯЖ и оцениваются потенциальные терапевтические эффекты добавки *Punica granatum* (гранат, Pg). Используя ряд экспериментальных моделей, включая язвы, вызванные индометацином, аспирином и алкоголем, мы демонстрируем, что экстракты Pg обладают значительными гастропротекторными свойствами. [238,Р.89-95].

Антиоксидантная активность Pg приписывается его способности нейтрализовать активные формы кислорода, усиливать активность эндогенных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, и уменьшать перекисное окисление липидов. [243,Р.535-544]

Более того, противовоспалительное действие Pg опосредовано подавлением провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , в сочетании с активацией защитных агентов слизистой оболочки желудка. Гистологические анализы показывают, что экстракт Pg сохраняет архитектуру желудочной ткани и облегчает тяжесть язвы [246,Р.244-248].

Эти результаты подчеркивают потенциал Pg как натурального средства для лечения GU, тем самым требуя дальнейшего изучения механизмов его действия и оптимальных терапевтических формул [250,Р.706-713].

Punica granatum L. (PGL) проявляет широкую биологическую активность, помогая в лечении таких заболеваний, как хронические заболевания, рак, диабет, ожирение и неврологические расстройства. Противораковые и противодиабетические эффекты демонстрируются *in vitro* и *in vivo* с использованием животных моделей. Противовоспалительные и нейропротекторные свойства также наблюдаются в клеточных культурах и исследованиях на животных. Его антимикробные свойства показывают

эффективность против патогенов. Однако изменчивость фитохимического состава из-за различных методов экстракции и условий окружающей среды создает проблемы для стандартизации [254,Р.681-685].

Листья граната, обогащенные множеством фенольных компонентов, белков, стероидов и других жизненно важных минералов, обладают множеством преимуществ для здоровья, включая защиту от диабета, ожирения, инфекций и даже побочных эффектов, вызванных химиотерапией [259,Р.831-837].

С учетом выше приведенных данных мы проводили лечение больных подростков с ХГ с использованием масла гранатных косточек.

Были изучены факторы гуморального иммунитета, про- и противовоспалительные цитокины с учетом ассоциации ХГ с *H. Pylori*.

Установлена иммунологическая эффективность использования масла гранатных косточек при ХГ у подростков, что проявилась повышением уровня IgA в сыворотке крови в 6,35 раза против данных группы до лечения, в 3,9 раза по отношению результатов традиционного лечения, табл.5.2.1.

Таблица 5.2.1.

Динамика показателей гуморального иммунитета при хронических гастритах с ассоциацией с *H. Pylori*

показатель	Здоровые, n=30	Больные подростки, n=45		
		До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
IgA g/l	2,84± 0,4	0,4 ± 0,06*	0,65±0,14*	2,54±0,5 [#]
IgM g/l	0,23± 0,08	0,87± 0,24*	0,49±0,34	0,18±0,02 [^]
IgG g/l	6,7± 0,95	3,3± 0,89*	4,23±0,6*	4,23±0,7*
sIgA mg/l	2,3±0,39	1,62± 0,29	1,71±0,3	1,84±0,2

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)
[^]-Значения достоверны по отношению к группе до лечения
 (^P<0,05; ^{^^}-p<0,01; ^{^^^}-p<0,001)

#-Значения достоверны по отношению к группе после традиционного лечения(#- $P < 0,05$)

При этом установлено статистически значимое снижение IgM до $0,18 \pm 0,02$ г/л после традиционного лечения с включением масла гранатных косточек по отношению результатов до лечения, $p < 0,05$.

Известно, что IgM являются белками острой фазы воспаления. Они вырабатываются при первичном столкновении организма с бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной инфекцией. IgM синтезируются и начинают взаимодействовать с инфекцией очень быстро, в первые дни после проникновения её в организм. Их количество растёт в первые дни/недели после инфицирования, затем постепенно снижается и вовсе исчезает.

Следовательно, в наших исследованиях установленное достоверное снижение IgM свидетельствует о стихании воспалительного процесса у пациентов с ХГ, ассоциированный с *H. Pylori*. Это показывает противовоспалительное действие масла гранатных косточек.

На смену белкам острой фазы приходят белки «иммунной памяти», иммуноглобулины класса IgG. В исследовании установлено достоверное повышение уровня IgG против данных до лечения, $p < 0,05$.

Изучение концентрации sIgA в динамике у пациентов, отобранных для исследования, показало отсутствие влияния как традиционного, так и комплексного лечения с включением масла гранатных косточек на синтез секреторного IgA, рис5.2.1.

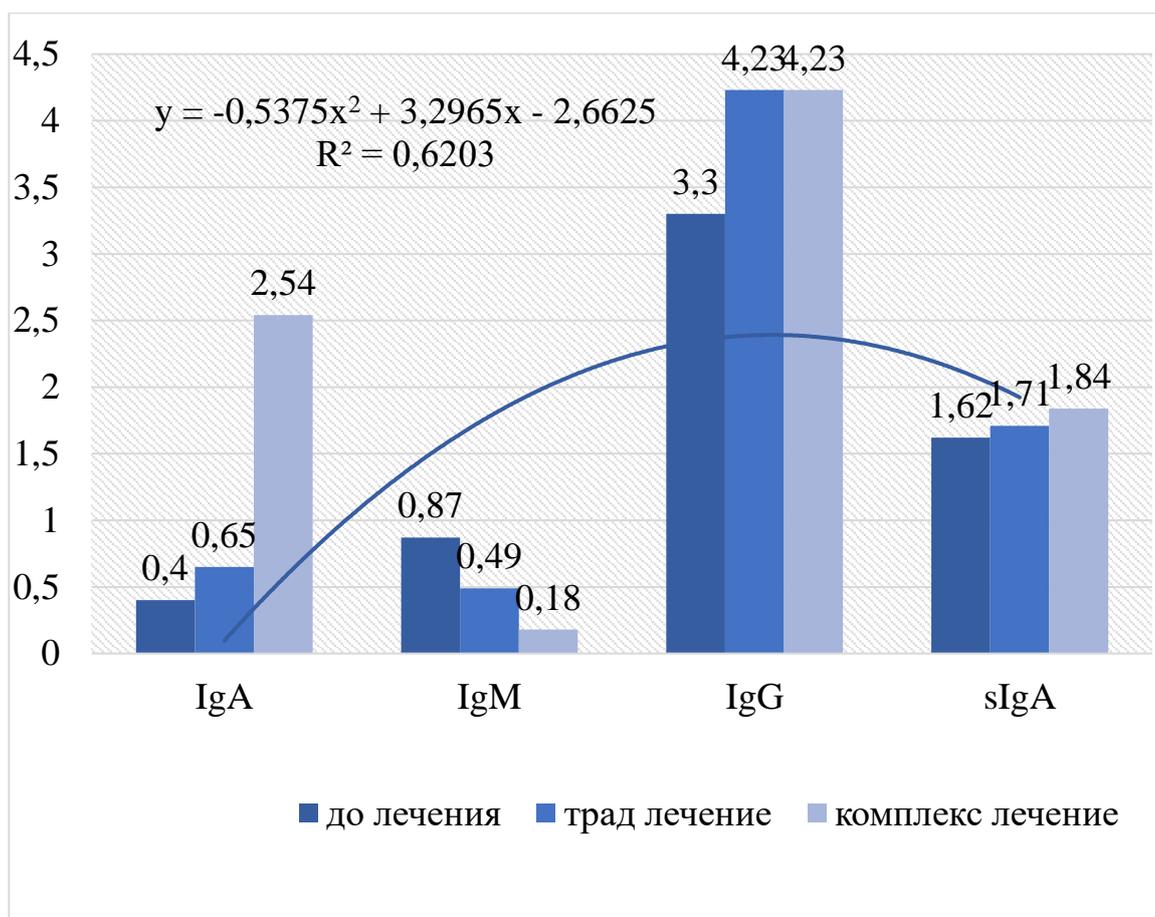


Рисунок 5.2.1. Иммуноглобулины в динамике с учетом вида лечения ХГ, ассоциированных с *H. Pylori*

Таким образом, полученные результаты изучения гуморального иммунитета позволили установить эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ ассоциированных с *H. Pylori*, что проявилась повышением уровня общего IgA в сыворотке крови: при традиционном лечении в 1,63 раза, при традиционном лечении с включением масла гранатных косточек в 6,35 раза по отношению данных до лечения, рис.5.2.1.

Изучение состояния синтеза цитокинов при ХГ у пациентов с *H. Pylori* показало статистически значимое снижение уровня $IL-1\beta$ после традиционного лечения до $17,7 \pm 2,8$ пг/мл, до $10,4 \pm 0,7$ пг/мл после лечения с применением масла гранатных косточек, против показателей до лечения - $19,4 \pm 3,9$ пг/мл, $p < 0,05$, табл.5.2.2.

Таблица 5.2.2.

Сравнительная динамика синтеза цитокинов при хронических гастритах с ассоциацией с *H. Pylori*

показатель	Здоровые, n=30	Больные подростки, n=45		
		До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
IL-1β	2,7±0,96	19,4± 3,9*	17,7±2,8*^	10,4±0,7*^#
IL-10	24,96±2,6	8,7± 2,1*	18,2± 2,35^	22,2±2,7^
TNF-α	9,0± 2,5	56,2 ±8,5*	41,9±6,2*	20,7±3,6*^#
VEGF-A	115,5 ±10,8	244,4±59,3*	203,3 ±20,3*	127,9±19,3#

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)

^Значения достоверны по отношению к группе до лечения

(^P<0,05; ^^p<0,01; ^^^p<0,001)

#-Значения достоверны по отношению к группе после традиционного лечения(#-P<0,05)

IL-1β являясь мощным провоспалительным цитокином, синтезируется в острой фазе воспаления и способствует запуску выработки других цитокинов-IL-6, TNF-α и др. В тоже время IL-10 продуцируется Т-лимфоцитами/хелперами 2-порядка и является антагонистом ряда цитокинов. IL-10 подавляет продукцию IFNγ Tх1, тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1β, IL-6 и TNF [WWW.BIOCHEMMASK.RU].

В ходе исследования установлено повышение уровня IL-10 после традиционного лечения больных детей с ХГ-до 18,2± 2,35 пг/мл, после применения масла грантных косточек -до 22,2±2,7 пг/мл, по сравнению показателей до лечения-8,7± 2,1 пг/мл, p<0,05. После применения масла

гранатных косточек у больных отмечается нормализация уровня IL-10 до контрольных значений, $22,2 \pm 2,7$ пг/мл и $24,96 \pm 2,6$ пг/мл соответственно. Следовательно, полученные результаты подтверждают противовоспалительное действие масла гранатных косточек, рис.5.2.2.

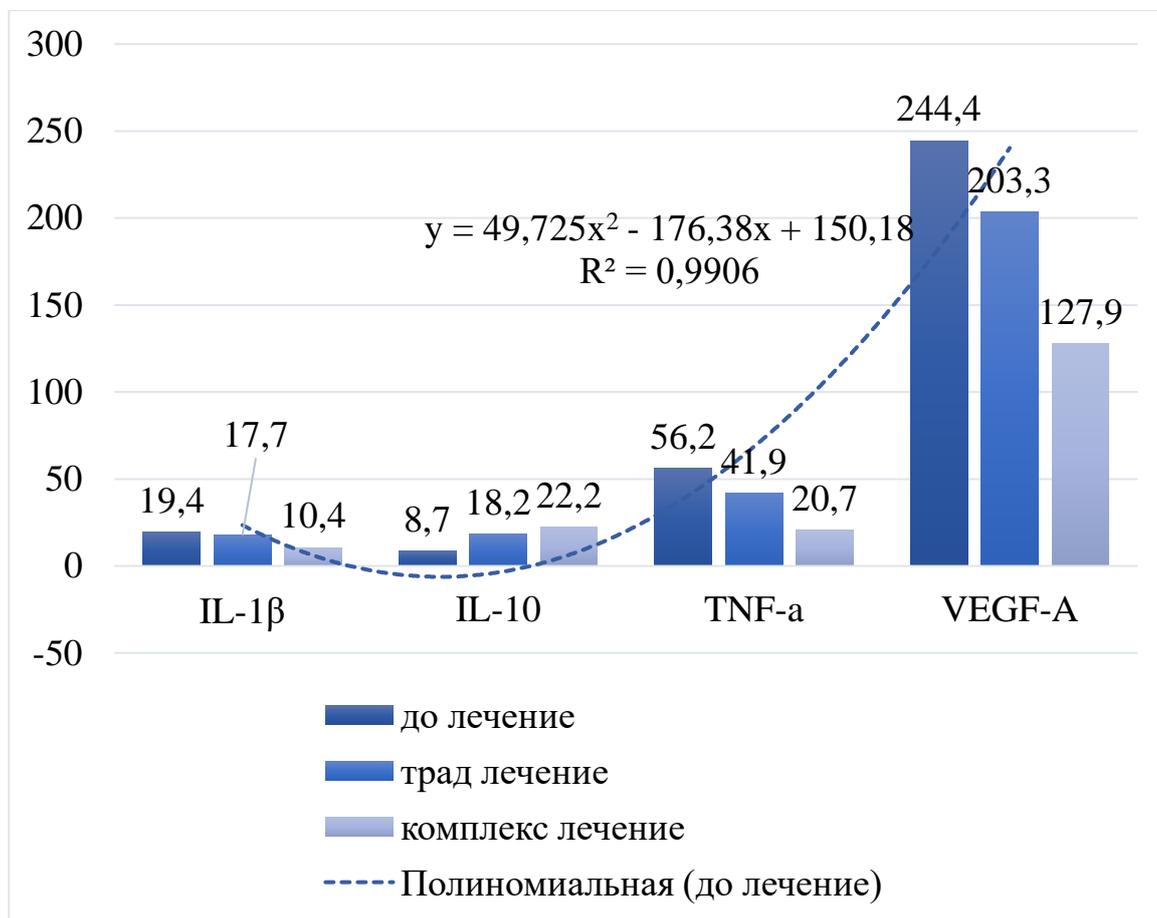


Рисунок 5.2.2. Цитокины в динамике лечения хронических гастритов ассоциированных с *H. Pylori*

Сравнительный анализ динамики TNF-α у больных детей в зависимости от метода лечения показал достоверное снижение в 2,7 раза против данных группы до лечения, рис.5.2.2.

Полученный результат показывает ранозаживляющий эффект масла гранатных косточек, восстановление структуры слизистой и подавление процесса апоптоза клеточных структур.

Изучение фактора сосудистого эндотелина при этом показал достоверное его снижение в 1,9 раза при лечении с использованием масла гранатных косточек.

Известно, как фактор некроза опухоли, так и фактор сосудистого эндотелина являются факторами роста и повреждения, повышение их уровня в сыворотке крови показывает активации воспаления на уровне повреждения клеточных структур и нарушения ангиогенеза с риском развития онкопатологий желудочно-кишечного тракта. С учетом выше приведенных данных и свойств изученных факторов роста и повреждения, полученные результаты комплексного лечения ХГ с использованием масла гранатных косточек позволяют заключению о том, что масла гранатных косточек эффективен в отношении подавления трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка.

Таким образом, клинико-иммунологическая эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ ассоциированных с *H. Pylori*, что проявилась повышением уровня общего IgA в сыворотке крови, нормализацией уровня IL-10 до контрольных значений, снижением TNF-а в 2,7 раза, VEGF-A в 1,9 раза. Масла гранатных косточек обладая противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, подавляет процесс трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка.

§5.3. Оценка иммунологической эффективности масла гранатных косточек при эрозивных хронических гастритах, неассоциированных с *H. Pylori* у подростков

Сравнительная оценка состояния синтеза факторов гуморального иммунитета, про- и противовоспалительные цитокинов при ХГ у подростков без ассоциации с *H. Pylori* позволила установить клинико-иммунологическую эффективность масла гранатных косточек. Так при ХГ без ассоциации с *H. Pylori* отмечается повышение уровня общего IgA в сыворотке крови до контрольных значений, $p < 0,005$, табл.5.3..1.

Таблица 5.3.1.

Динамика показателей гуморального иммунитета при хронических гастритах не ассоциированный с *H. Pylori*

показатель	Здоровые, n=30	Больные подростки, n=45		
		До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
IgA g/l	2,84± 0,4	0,5 ± 0,06*	1,1 ± 0,3*	2,63±0,4 [#]
IgM g/l	0,23± 0,08	0,29± 0,05	0,29± 0,1	0,17±0,02 [^]
IgG g/l	6,7± 0,95	3,9±0,5*	3,89± 0,5*	4,27±0,6*
sIgA mg/l	2,3±0,39	1,93± 0,27	2,0± 0,6	2,17±0,4

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)

[^]-Значения достоверны по отношению к группе до лечения

([^]P<0,05; ^{^^}-p<0,01; ^{^^^}-p<0,001)

[#]-Значения достоверны по отношению к группе после традиционного лечения([#]-P<0,05)

IgA является преобладающим классом антител, присутствующих в слизистых областях, таких как желудочно-кишечный, дыхательный и мочеполовой тракты, где он играет решающую роль в иммунной толерантности и иммунной защите. IgA действует не только в защитных механизмах иммунного исключения, но и во взаимных взаимодействиях адаптивной иммунной системы с микробами слизистой для формирования их составов.

IgA также значительно присутствует в плазме, хотя его роль во время системных иммунных реакций на внешние антигены, по-видимому, менее важна по сравнению с антителами IgG или IgM [16,С.63-66].

Мукозальный IgA в основном вырабатывается в лимфоидных тканях, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT), включая пейеровы

бляшки, расположенные в основном в подвздошной кишке, собственной пластинке и окружающих лимфатических узлах, тогда как циркулирующий IgA поступает в основном из костного мозга и селезенки [18,С.43-59].

IgA по-разному распределяется между системной и слизистой иммунной системой и играет ключевую роль в иммунной защите. SIgA играет важную роль в различных функциях слизистой иммунной системы. В то время как высокоаффинные антитела IgA (из путей, зависящих от Т-клеток), как полагают, защищают поверхности слизистой оболочки кишечника от вторжения патогенных микроорганизмов, низкоаффинные антитела IgA (из путей, независимых от Т-клеток) важны для ограничения комменсальных бактерий просветом кишечника. Считается, что сывороточный мономерный IgA играет второстепенную роль в системных иммунных реакциях. Основная роль сывороточного IgA в физиологии заключается в содействии противовоспалительным эффектам [88,С.21-66].

IgA играет двойную роль, поддерживая иммунный гомеостаз в системных и слизистых компартментах в зависимости от его молекулярной природы. В то время как сывороточный mIgA индуцирует противовоспалительные сигналы через свой Fc-фрагмент, связанный с FcαRI, с последующим привлечением фосфатаз для ослабления чрезмерных иммунных реакций, IgA-IC при аутоиммунных заболеваниях, связанных с IgA, и инфицировании патогенами, связанными с IgA, приводит к провоспалительным реакциям. Манипуляция взаимодействием IgA Fc с FcαRI предлагает несколько терапевтических стратегий для лечения воспалительных заболеваний. Присутствие измененного IgA или избыточного количества IgA-иммунных комплексов (IgA-IC) может привести к повреждению тканей и способствовать развитию заболевания [79, С. 60-65].

В зависимости от молекулярной формы антител IgA провоспалительные реакции могут быть смодулированы в сторону более высоких реакций. Хорошо известно, что патоген-специфические мукозальные и системные антитела IgA после вакцинации повышают защитный иммунитет против

инфекционных заболеваний. Например, SIgA, который преобладает в человеческом молозиве, играет важную роль в защите новорожденных от острых желудочно-кишечных и респираторных инфекций. Колостральные мононуклеарные фагоциты, опсонизированные SIgA, способны выполнять бактерицидную активность [76,С.32-122]

Учитывая значение иммуноглобулина А в прогнозе трансформации ХГ в язвенную болезнь, полученные результаты по нормализации уровня IgA после комплексного лечения с использованием масла гранатных косточек показывают клинико-иммунологическую эффективность последнего, а также позволяет рекомендовать его с целью профилактики развития язвенной болезни желудка у пациентов с ХГ, рис.5.3.1.

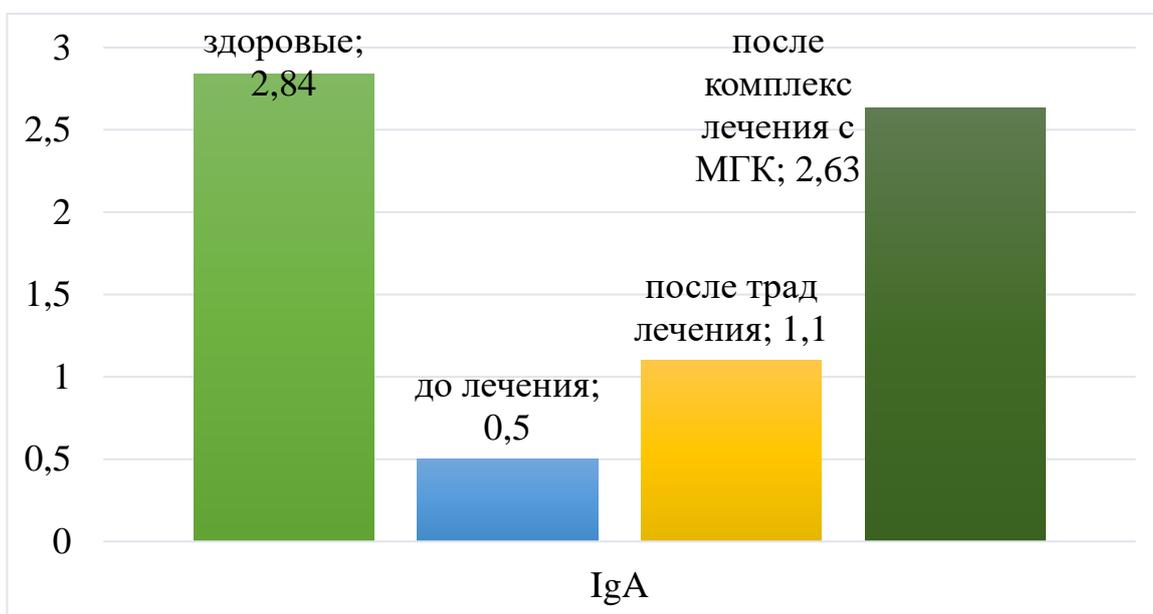


Рисунок 5.3.1. Эффективность масла гранатных косточек при хронических гастритах у подростков

У детей с *H. pylori*(+) ХГ содержание IgA в сыворотке ниже, чем у *H. pylori*(-) пациентов, а уровни IgG и IgM, наоборот, выше [14]. Содержание IgA, IgG и sIgA в желудочном соке у детей с *H. pylori*(+) ХГ уменьшается в сравнении с *H. pylori*-негативными больными [138,С.303-310].

Известно, особая роль в защите слизистой оболочки желудка (СОЖ) плазматических клеток собственной пластинки, продуцирующих иммуноглобулины 5 классов. В норме на 1мм² СОЖ приходится 50 клеток,

продуцирующих IgA, 18 – IgM и 15 – IgG. Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при хроническом гастрите у детей и противоречивы. Хорошо изучено состояние клеточного иммунитета, недостаточно исследована роль интерлейкинов и молекул адгезии в развитии гастрита в педиатрической практике. Перспективным представляется поиск новых методов диагностики, а также внедрение современных средств терапии для коррекции иммунных нарушений у детей. [1,С.6-10]

В результате анализа иммуноглобулинов установлен дефицит синтеза IgG, у больных 1-группы снижен в 2,0 раза ($p < 0,05$), у больных 2-группы – в 1,4 раза. Установленное явление подтверждает состояние вторичного иммунодефицита у подростков с ХГ. Сравнительная оценка методов лечения ХГ у подростков показала эффективность применения МГК в отношении профилактики вторичного иммунодефицита при ХГ. В исследовании выявили повышение уровня IgG до $4,27 \pm 0,6$ г/л против контрольных значений $6,7 \pm 0,95$ г/л, рис.5.3.2.

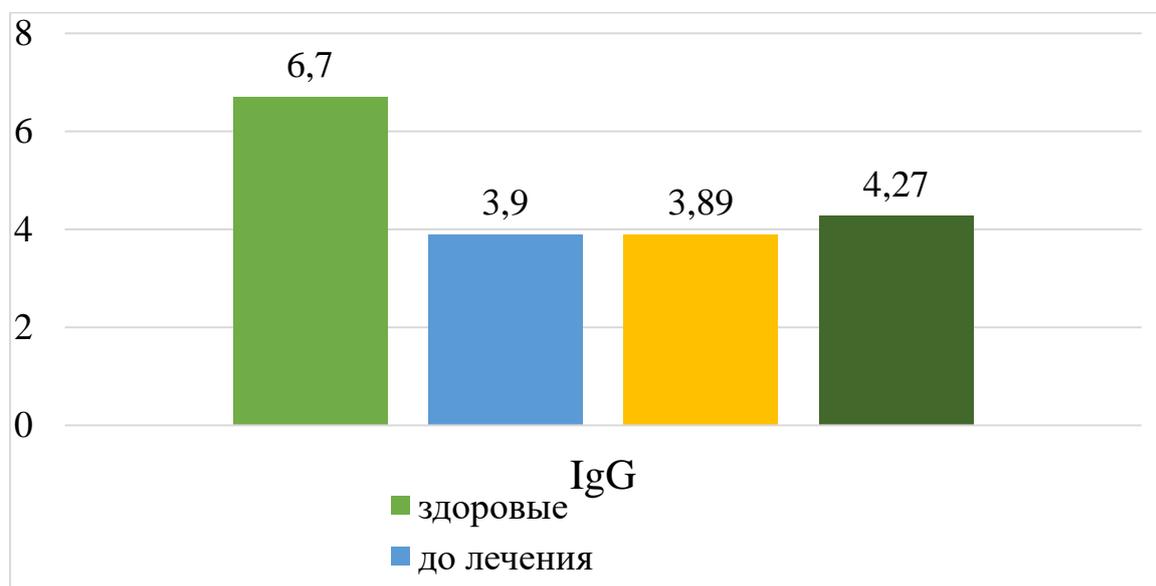


Рисунок.5.3.2. Эффективность масла гранатных косточек при хронических гастритах у подростков

Таким образом, использование МГК в лечении ХГ у подростков показало клиническую и иммунологическую высокую эффективность. Все это

позволило заключению о том, что МГК можно рекомендовать как для лечения ХГ так и для профилактики осложнений ХГ у подростков.

С целью более детального изучения эффективности МГК у пациентов с ХГ было изучено в динамике цитокины в зависимости метода лечения.

Изучение динамики провоспалительного цитокина-IL-1 в ходе лечения ХГ у подростков показало отсутствие положительной динамики против показателей группы до лечения, что показывает важность учета иммуновоспалительных механизмов течения ХГ для прогноза осложнений, табл. 5.3.2, рис.5.3.3.

Таблица 5.3.2

Динамика показателей цитокинов при хронических гастритах не ассоциированный с *H. Pylori*

показатель	Здоровые, n=30	Больные подростки, n=45		
		До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения с включением масла гранатных косточек (МГК)
IL-1β	2,7 \pm 0,96	11,25 \pm 3,6*	11,2 \pm 0,5*	9,35 \pm 1,0*
IL-10	24,96 \pm 2,6	18,9 \pm 4,4	19,6 \pm 2,8	19,6 \pm 2,1
TNF-α	9,0 \pm 2,5	45,8 \pm 8,4*	39,7 \pm 4,3*	17,5 \pm 3,6 [^] #
VEGF-A	115,5 \pm 10,8	299,7 \pm 61,7*	200,2 \pm 18,5*	112,5 \pm 4,6 [^] #

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)
[^]-Значения достоверны по отношению к группе до лечения (^P<0,05; ^^-p<0,01; ^^^-p<0,001)
#-Значения достоверны по отношению к группе после традиционного лечения(#-P<0,05)

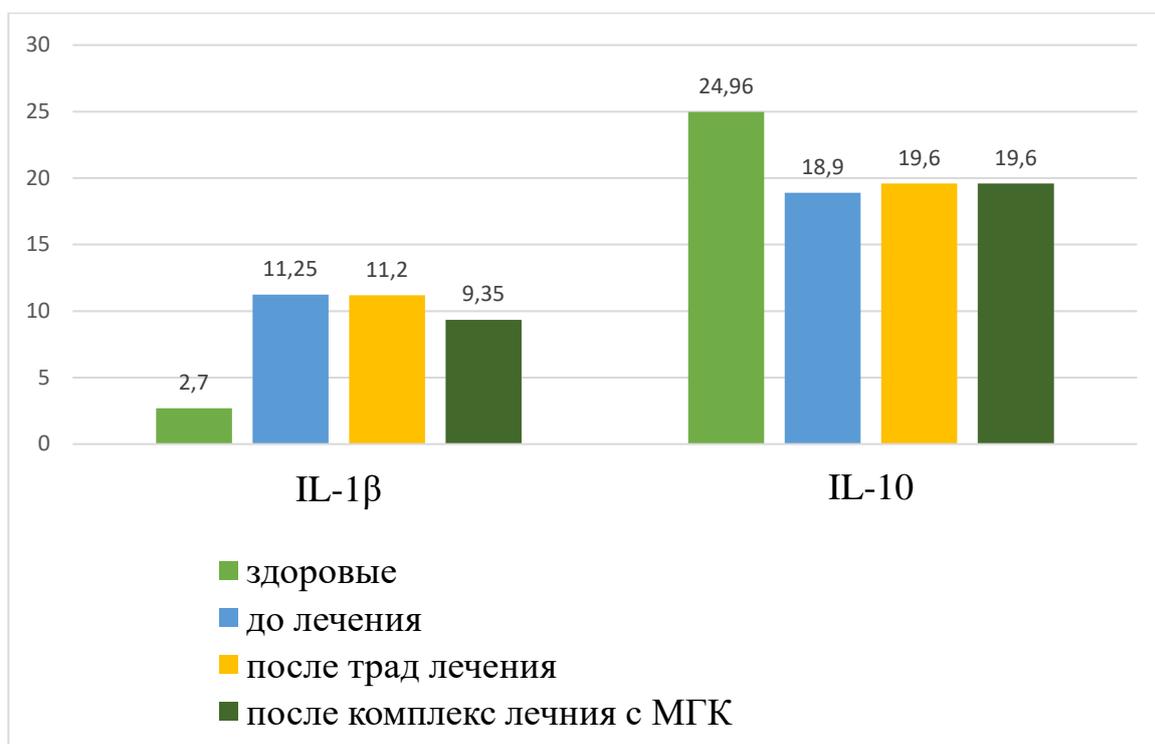


Рисунок 5.3.3. Динамика цитокинов с учетом вида лечения хронических гастритов у подростков

Таким образом, при ХГ не ассоциированном с *H. Pylori* результаты свидетельствуют об отсутствии влияния лечения с включением МГК на продукцию цитокинов у подростков.

В результате исследования получили положительную динамику, направленную на снижение уровня TNF-а и VEGF-A у пациентов с ХГ не ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, рис.5.3.4.

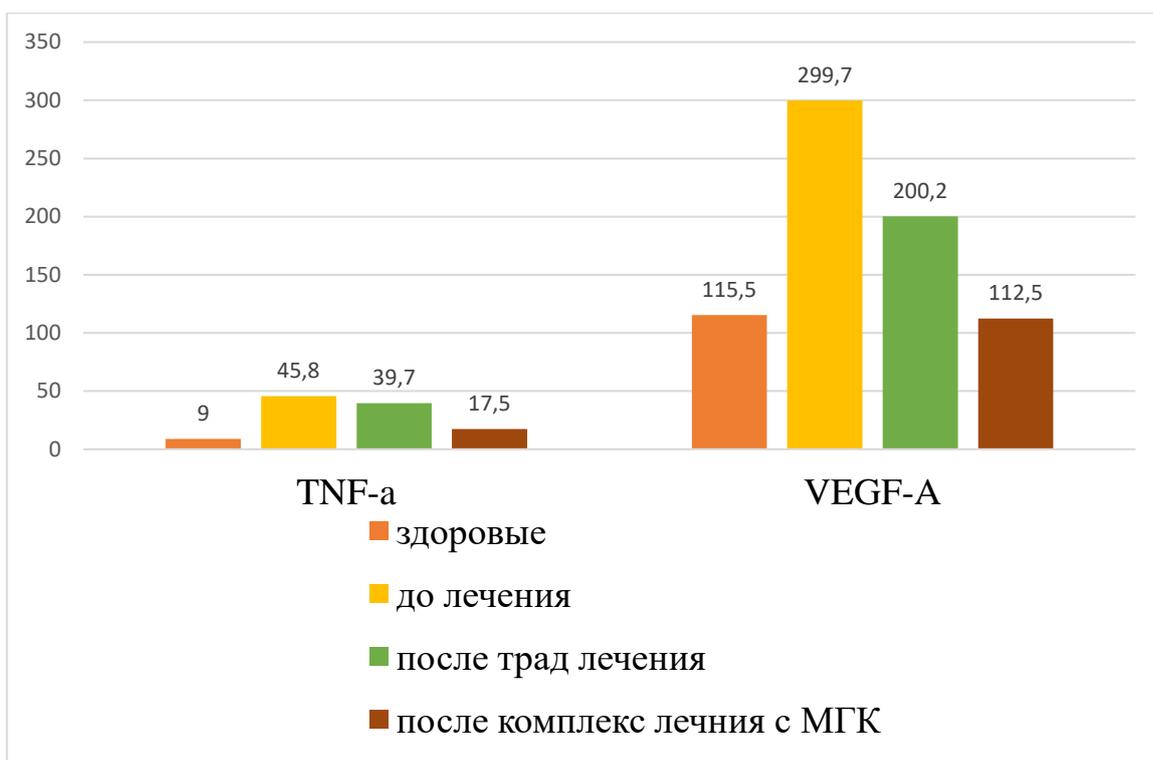


Рисунок 5.3.4. Динамика факторов роста и повреждения в зависимости от вида лечения хронических гастритов у детей

Полученные результаты показывают клинико-иммунологическую эффективность МГК при лечении ХГ неассоциированных с *H. Pylori*.

С учетом основных направлений действий TNF и VEGF, можно заключить вывод о том, что МГК при ХГ не ассоциированных с *H. Pylori* активируя цитотоксическое действие TNF-a, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. МГК влияет на метаболизм предотвращает развитие кахексии при ХГ в коморбидности с паразитарными инфекциями. Подавляя синтез TNF при ХГ, МГК защищает от внутрисосудистого тромбоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На первом этапе было проведено изучение морфологических и морфометрических показателей желудка 188 белых, беспородных крыс возрастом от 1 до 2 месяцев, мужского пола, с весом от 100 до 150 грамм.

Животных подвергли отбору, осуществляемому путем их распределения на контрольные и опытные группы. В контрольной группе изучали морфологические и морфометрические характеристики желудка до причинения повреждений. Для этого используется гуманный метод убоя, при котором крысы подвергаются декапитации под наркозом с дозировкой эфира 3-4 мл/кг. В рамках опытной группы была выделена подгруппа «А», где после индуцирования экспериментального гастрита и язв животных не предоставлялось лечение, а проводилось лишь систематическое наблюдение за состоянием животных. Кроме того, в состав опытной группы включалась небольшая подгруппа «В», в которой животных, подвергшихся экспериментальному гастриту и ранению слизистой оболочки желудка, подвергали лечению маслом, извлеченным из косточек граната (1 мл/кг однократно).

Изначально, в 1-й группе крысам интрагастрально вводили индометацин (25 мг/кг), а во 2 группе вводили 0,05 мл 30%-й уксусной кислоты, чтобы вызвать язву желудка. Через 21 день после появления язвы, начинали лечение маслом косточек граната. Эвтаназию в контрольной группе проводили до начала заболевания, а у опытных групп - на 1-й и 3-й день (острый период), 7-й и 14-й день (подострый период), 21-й и 28-й день (длительный период) после введения индометацина или уксусной кислоты.

Тяжесть повреждений в желудках животных оценивалась с использованием бинокулярной лупы с окуляр-микрометром, путем определения суммарной площади повреждений в мм². В группе проводился расчет средней площади язвенных поражений.

Противоязвенный эффект (%) определялся путем измерения степени уменьшения тяжести повреждений у опытных животных по сравнению с контрольной группой.

После проведения описанных экспериментов, проводилось гистологическое исследование ткани желудка крыс с целью оценки процессов развития и заживления ацетатных и индометациновых язв.

Для оценки ульцерогенного эффекта использовалась 4-балльная шкала, где 0 означало отсутствие повреждений, 0,5 соответствовало гиперемии, 1 указывало на наличие единичных незначительных повреждений (1 или 2 точечных кровоизлияния), 2 характеризовало множественные повреждения, такие как эрозии и точечные кровоизлияния, 3 представляло значительные и множественные повреждения слизистой оболочки (эрозии, кровоизлияния), а 4 отражало грубые повреждения, охватывающие всю поверхность слизистой оболочки, включая массивные кровоизлияния, эрозии и перфорации.

На втором этапе было проведено обследование 205 детей возрастом от 0 до 18 лет, для выявления распространенности НР ассоциированной и неассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. Всех детей разделили по возрасту, согласно периодизации Д. Б. Эльконина (2012 г.), являющейся интеграцией концепций Л. С. Выготского и А. Н. Леонтьева, которая наиболее общепринята в российской возрастной психологии.

Клинические проявления гастродуоденитов представляют собой разнообразный набор симптомов, который зависит от нескольких факторов, включая степень структурных изменений слизистой оболочки, их местоположение, стадию патологического процесса, функциональное состояние желудка и возможные нарушения обменных процессов в организме.

При анамнезе выяснилось, что у 52% пациентов это была не первая госпитализация и прохождение терапии. Пациенты после прохождения терапии часто жаловались на слабость, вялость и нарушенный сон. Тошнота, рвота, головные боли также возникали с некоторой регулярностью.

Исследование проведено на 120 больных детей хроническим гастритом в возрасте 14-17 лет, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии БОДМПМЦ в период 2021-2023 годы.

Верификацию ХГ проводили по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), классифицировали по международной классификации болезней (МКБ-10).

При обследовании больных у 73 больных выявили эрозивную форму ХГ, ассоциированный с *H. Pylori* (60,8%), у 47 больных- *H. Pylori* неассоциированный эрозивный ХГ (39,2%), что показывает преобладание среди детей подросткового возраста *H. Pylori* ассоциированного ХГ в 1,5 раза.

Патоморфологический диагноз хронического гастрита ставился на основании фиброгастроскопии и Модифицированной Сиднейской системы. *H. pylori* выявлялся определением антител (IgM и IgG).

Антитела (IgG и IgM) к *H. pylori* определены методом ИФА наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Средняя концентрация IgG *H. pylori* составила $106,7 \pm 8,6$ АЕ/мл; IgM *H. pylori* – $71,2 \pm 5,3$ АЕ/мл.

Фракционный метод исследования желудочного сока показал преобладание повышения кислотообразующей и секреторной функции желудка.

Для оценки гуморального иммунитета определили общие иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови пациентов методом твердофазного ИФА.

Для изучения состояния синтеза цитокинов, факторов роста и повреждения (IL-1 β , IL-10, TNF α , VEGF) использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (СанктПетербург).

С учетом важного значения хеликобактерной инфекции в развитии ХГ распределили больных в зависимости от ассоциации ХГ с *H. Pylori*. Из всех больных для исследования отобрали 45 пациентов с *H. Pylori* ассоциированным ХГ (1-группа), 45 больных с *H. Pylori* неассоциированным ХГ (2-группа). В качестве контроля были обследованы 30 здоровых детей 14-17 лет.

Критерии включения в исследование:

9. Наличие у пациента хронического гастрита.
10. Отсутствие других хронических заболеваний, которые могли бы влиять на хронический гастрит.
11. Отсутствие операций на органах брюшной полости, за исключением.
12. Получение добровольного информированного согласия от каждого пациента или от его законного представителя.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию факторов риска заболеваний ЖКТ.

Критерии исключения из исследования:

6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
7. Пациенты, имеющие хронические заболевания, которые могут оказать влияние на хронический гастрит.
8. Участие в исследовании возможно только после получения добровольного информированного согласия от пациента или его законного представителя, если пациент моложе 18 лет.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Возрастно-половое распределение больных детей показало преобладание ХГ у мальчиков-63 (70,0%).

Больные поступили в стационар в основном с жалобами на боли в животе -88%, с локализацией в эпигастрии-54 (60%), с распространением на левое и правое подреберье и подвздошную область-24 (26,6%). При сборе анамнеза и учета локализации боли выявили явления желудочно-кишечной диспепсии-59 (65,5%), с преобладанием тошноты-29 (32,2%), с изжогой-25 (27,7%) и отрыжкой-27 (30%). У 21% больных детей выявили склонность к запорам, 32% имеет склонность к диарее.

Отобранные для исследования подростки были обследованы на синдром нейровегетивной дисфункции. При этом у 51% установлены такие симптомы вегетативной дисфункции, как головные боли-21%, плаксивость-35%,

неустойчивость эмоционального статуса-18%, раздражительность-22% холодные конечности-3%, повышенная сухость кожи-1%.

Наследственную предрасположенность к гастродуоденальной патологии имели 29 (32,2%) детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 17 (58,6%) детей.

В ходе изучения влияния факторов риска выявили случаи раннего искусственного вскармливания детей в 14 случаев (15,5%), нерациональное питание детей в дошкольном и младшем школьном возрасте с преимущественным употреблением сахаросодержащих, солёных, копченых, маринованных продуктов питания и пряностей у 62 больных детей (68,8%).

Комплексный анализ показателей гуморальной системы иммунитета у детей с *H. Pylori* ассоциированным ХГ в период обострения заболевания показал дисбаланс в гуморальном звене иммунитета.

Анализ уровня IgM показал достоверное его повышение у пациентов 1-группы в 3,8 раза против контрольной группы $-0,23 \pm 0,08$ г/л, что подтверждает обострение ХГ. У больных 2-группы IgM был достоверно низкий по отношению значений пациентов 1-группы ($p < 0,05$).

В ходе исследования установлено резкое снижение концентрации IgG, у больных 1-группы иммуноглобулин снижен в 2,0 раза ($p < 0,05$), у больных 2-группы – в 1,4 раза. Установленное явление показывает состояние вторичного иммунодефицита у подростков с ХГ.

Таким образом, изучение гуморального иммунитета при хронических гастритах у подростков позволило установить снижение уровня IgA при *H. pylori* ассоциированном ХГ у подростков, что объясняется наличием сопутствующих заболеваний органов дыхания и лямблиоза (24,4%). А также ХГ у подростков протекает на фоне дефицита IgG и снижения секреторного sIgA независимо от ассоциации с хеликобактерной инфекцией.

Изучение цитокинов в сыворотке крови пациентов исследуемой группы показало 7-кратное повышение уровня IL-1 β у пациентов 1-группы ($19,4 \pm 3,4$

пг/мл) против контроля- $2,7 \pm 0,96$ пг/мл, что носит значимость на уровне $p < 0,05$.

У больных подростках 2-группы IL-1 β имеет тенденцию к повышению до $5,96 \pm 2,1$ пг/мл против контроля. При этом сравнительная оценка показатели в зависимости от ассоциации с *H. Pylori* показала его повышение в 3,25 раза при наличии *H. Pylori* против показателей пациентов 2-группы, $p < 0,05$.

В исследовании установленное повышение уровня IL-1 β свидетельствует об активации синтеза провоспалительных цитокинов при ХГ, особенно при ХГ, ассоциированных с *H. Pylori*. При ХГ у подростков отмечается снижение уровня IL-10 в 2,9 раза у пациентов 1-группы, против контроля- $24,96 \pm 2,6$ пг/мл ($p < 0,05$), в 2,2 раза против показателей 2-группы ($p < 0,05$). Установленное явление свидетельствует о влиянии *H. Pylori* на синтез цитокинов при этом.

В результате анализа цитокинового статуса при ХГ у детей выявили также достоверное повышение уровня TNF- α при эрозивной форме ХГ независимо от ассоциации с *H. Pylori*. В исследовании установлено повышение уровня TNF- α в 6,3 раза у пациентов 1-группы, в 5,0 раз у пациентов 2-группы против контрольной группы $-9,0 \pm 2,5$ пг/мл, что свидетельствует о высоком риске развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в результате повреждения сосудов и нарушения местного кровообращения.

Для исследования факторов прогрессирования и перехода ХГ в язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у подростков изучали фактор сосудистого эндотелина-VEGF-A. Результаты показали его повышение в 2,2 раза у больных 1-группы ($p < 0,05$), в 1,4 раза у больных подростках 2-группы, что подтверждает гипотезу о наибольшем повреждении сосудистого эндотелия при ХГ ассоциированного с *H. Pylori*.

Тщательное изучение биохимических показателей крови способствовало определению достоверного повышения АСТ у пациентов независимо от ассоциации с хеликобактерной инфекцией, ($P < 0,05$). Другие изученные параметры крови, такие как, общий белок, мочевины и АЛТ были

на уровне контрольных значений. Следовательно, полученные результаты показывают зависимость от состояния иммунных механизмов защиты организма в прогрессии ХГ в язвенную болезнь желудка. При этом важен учет надежности определения цитокинов IL-1 β , IL-10, TNF- α и VEGF-A для правильной постановки диагноза и прогноза трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка у подростков.

С целью изучения эффективности применения масла гранатовых косточек при эрозивной форме ХГ у подростков больные были отобраны с учетом важного значения *H. Pylori* в развитии ХГ и распределены в зависимости от ассоциации ХГ с *H. Pylori*. При этом 45 пациентов с *H. Pylori* ассоциированным ХГ составили 1-группу, 45 больных с *H. Pylori* неассоциированным ХГ - 2-группу. В контрольную группу были включены 30 здоровых детей 14-17 лет.

1-группа получила традиционное лечение с включением масла гранатных косточек;

2- группа получила только традиционное лечение.

Традиционное лечение включало в себя: диету (стол№1), при выявлении *H. pylori* назначалась эрадикационная терапия по тройной схеме (денол+метронидазол+амоксициллин или денол+амоксициллин+омепразол в возрастных дозировках [63, с. 30-49] в течение 7 дней, при нехеликобактерной формы гастродуоденита эрадикационная терапия не применялась; далее по показаниям использовались седативные фитопрепараты, антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, по показаниям получили физиотерапевтическое лечение в виде электрофореза с раствором 0,25% новокаина в область эпигастрии с курсом 3-4 сеанса. Масло гранатных косточек применялось в течение 14 дней.

Для определения цитокинового статуса проводили анализ титра иммуноглобулинов (IgG и IgM) к *H. Pylori*, были также определены общие иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови, секреторный IgA в ротовой жидкости, IL-1 β , IL-10, TNF α , VEGF в сыворотке крови пациентов. Забор

материала для исследования проводился в периоды до начала лечения и через 3 недели (21 день) после лечения.

Критериями включения в исследование были дети в возрасте от 14-17 лет с диагнозом ХГ, подтвержденными клиническими и лабораторно-инструментальными методами, госпитализированные в стационар.

Масло гранатных косточек назначали в дозе 20 мг 3 раз в сутки внутрь в течении 20 дней.

Больные поступили в стационар в основном с жалобами на боли в животе -88%, с локализацией в эпигастрии-54 (60%), с распространением на левое и правое подреберье и подвздошную область-24 (26,6%). При сборе анамнеза и учета локализации боли выявили явления желудочно-кишечной диспепсии-59 (65,5%), с преобладанием тошноты-29 (32,2%), с изжогой-25 (27,7%) и отрыжкой-27 (30%). У 21% больных детей выявили склонность к запорам, 32% имеет склонность к диарее.

Отобранные для исследования подростки были обследованы на синдром нейровегетивной дисфункции. При этом у 51% установлены такие симптомы вегетативной дисфункции, как головные боли-21%, плаксивость-35%, неустойчивость эмоционального статуса-18%, раздражительность-22% холодные конечности-3%, повышенная сухость кожи-1%.

Исследование было проведено с учетом ассоциации ХГ с *H. Pylori*. В таблице 5.1.1. приведены результаты исследования у пациентов с ХГ в ассоциации с *H. Pylori*.

Анализ частоты встречаемости изученных клинических симптомов у пациентов после традиционного лечения показал уменьшение:- боли в эпигастрии в 1,3 раза;- диспепсии в 1,25 раза;- тошноты в 1,14 раза;-изжоги в 1,43 раза;-голодных болей в 2,4 раза по сравнению с частотой встречаемости указанных клинических симптомов у пациентов до лечения.

При этом отмечается отсутствие эффекта традиционного лечения при наличии таких симптомов, как, голодные боли, боль после еды, боль в правом и левом боку.

Следовательно, полученные результаты диктуют необходимость оптимизации лечения ХГ у детей с учетом ассоциации с *H. Pylori*.

Сравнительный анализ клинической эффективности применения масла гранатных косточек у детей при ХГ, ассоциированный с *H. Pylori* позволила установить уменьшение:- боли в эпигастрии в 4,2 раза;- диспепсии в 3,0 раза;- тошноты в 2,5 раза;-изжоги в 3,6 раза;-голодных болей в 2,4 раза;-боли после еды в 4,4 раза;-боли в правом боку в 1,65 раза;-боли в левом боку в 2,8 раза по сравнению частоты встречаемости указанных симптомов у пациентов до лечения.

Результаты показали более выраженную эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ сравнительно традиционного лечения. Однако, при этом важно указать отсутствие эффективности применения масла гранатных косточек при отрыжке и головные боли у пациентов с ХЭГ, ассоциированный с *H. Pylori*. Вероятно, отсутствие эффекта масла гранатных косточек при отрыжке и головных болей, может быть связано с состоянием коморбидности при ХГ у подростков и требует коррекции синдрома нейровегетативной дисфункции с эрадикацией *H. Pylori*.

Сравнительная оценка динамики клинических симптомов с учетом ассоциации с *H. Pylori* позволил установить эффективность традиционного лечения ХГ у подростков.

Анализ частоты встречаемости изученных клинических симптомов у пациентов после традиционного лечения показал уменьшение: - боли в эпигастрии в 1,7 раза;- диспепсии в 1,8 раза;-изжоги в 1,8 раза;- отрыжка в 1,65 раза;-голодных болей в 1,5 раза по сравнению с частотой встречаемости указанных клинических симптомов у пациентов до лечения.

Отсутствует эффект традиционного лечения ХГ у подростков при тошноте, головных болей, боли после еды, боли в правом и левом боку.

Сравнительная оценка частоты клинических симптомов при ХГ показала более выраженная эффективность масла гранатных косточек при таких симптомов ХГ неассоциированных с *H. Pylori*, как:- боль в эпигастрии в

11,8 раза;- диспепсия в 5,1 раза;-тошнота- в 5,25 раза;-изжога в 6,2 раза;-отрыжка в 3,3 раза;-голодные боли в 3,4 раза;-боль после еды -в 11,0 раза;-боль в левом боку-в 4,7 раза.

Полученные результаты подтверждают наибольшую клиническую эффективность масла гранатных косточек при ХГ неассоциированных с *H. Pylori*. Установлена наибольшая эффективность масла гранатных косточек при боли в эпигастрии и для купирования боли после еды, устраняет изжогу, тошноту и явления диспепсии при ХГ у подростков.

Проводили лечение больных подростков с ХГ с использованием масла гранатных косточек. Были изучены факторы гуморального иммунитета, про- и противовоспалительные цитокины с учетом ассоциации ХГ с *H. Pylori*.

Установлена иммунологическая эффективность использования масла гранатных косточек при ХГ у подростков, что проявилась повышением уровня IgA в сыворотке крови в 6,35 раза против данных группы до лечения, в 3,9 раза по отношению результатов традиционного лечения.

При этом установлено статистически значимое снижение IgM до $0,18 \pm 0,02$ г/л после традиционного лечения с включением масла гранатных косточек по отношению результатов до лечения, $p < 0,05$.

Известно, что IgM являются белками острой фазы воспаления. Они вырабатываются при первичном столкновении организма с бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной инфекцией. IgM синтезируются и начинают взаимодействовать с инфекцией очень быстро, в первые дни после проникновения её в организм. Их количество растёт в первые дни/недели после инфицирования, затем постепенно снижается и вовсе исчезает.

Следовательно, в наших исследованиях установленное достоверное снижение IgM свидетельствует о стихании воспалительного процесса у пациентов с ХГ, ассоциированный с *H. Pylori*. Это показывает противовоспалительное действие масла гранатных косточек.

На смену белкам острой фазы приходят белки «иммунной памяти», иммуноглобулины класса IgG. В исследовании установлено достоверное повышение уровня IgG против данных до лечения, $p < 0,05$.

Изучение концентрации sIgA в динамике у пациентов, отобранных для исследования, показало отсутствие влияния как традиционного, так и комплексного лечения с включением масла гранатных косточек на синтез секреторного IgA.

Таким образом, полученные результаты изучения гуморального иммунитета позволили установить эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ ассоциированных с *H. Pylori*, что проявилась повышением уровня общего IgA в сыворотке крови: при традиционном лечении в 1,63 раза, при традиционном лечении с включением масла гранатных косточек в 6,35 раза по отношению данных до лечения, рис.5.2.1.

Изучение состояния синтеза цитокинов при ХГ у пациентов с *H. Pylori* показало статистически значимое снижение уровня IL-1 β после традиционного лечения до $17,7 \pm 2,8$ пг/мл, до $10,4 \pm 0,7$ пг/мл после лечения с применением масла гранатных косточек, против показателей до лечения - $19,4 \pm 3,9$ пг/мл, $p < 0,05$.

В ходе исследования установлено повышение уровня IL-10 после традиционного лечения больных детей с ХГ - до $18,2 \pm 2,35$ пг/мл, после применения масла грантных косточек - до $22,2 \pm 2,7$ пг/мл, по сравнению показателей до лечения - $8,7 \pm 2,1$ пг/мл, $p < 0,05$. После применения масла гранатных косточек у больных отмечается нормализация уровня IL-10 до контрольных значений, $22,2 \pm 2,7$ пг/мл и $24,96 \pm 2,6$ пг/мл соответственно. Следовательно, полученные результаты подтверждают противовоспалительной действие масла гранатных косточек.

Сравнительный анализ динамики TNF-а у больных детей в зависимости от метода лечения показал достоверное снижение в 2,7 раза против данных группы до лечения, рис.5.2.2.

Полученный результат показывает ранозаживляющий эффект масла гранатных косточек, восстановление структуры слизистой и подавление процесса апоптоза клеточных структур.

Изучение фактора сосудистого эндотелина при этом показал достоверное его снижение в 1,9 раза при лечении с использованием масла гранатных косточек.

Известно, как фактор некроза опухоли, так и фактор сосудистого эндотелина являются факторами роста и повреждения, повышение их уровня в сыворотке крови показывает активации воспаления на уровне повреждения клеточных структур и нарушения ангиогенеза с риском развития онкопатологий желудочно-кишечного тракта. С учетом выше приведенных данных и свойств изученных факторов роста и повреждения, полученные результаты комплексного лечения ХГ с использованием масла гранатных косточек позволяют заключению о том, что масла гранатных косточек эффективен в отношении подавления трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка.

Таким образом, клинико-иммунологическая эффективность применения масла гранатных косточек при ХГ ассоциированных с *H. Pylori*, что проявилась повышением уровня общего IgA в сыворотке крови, нормализацией уровня IL-10 до контрольных значений, снижением TNF-а в 2,7 раза, VEGF-A в 1,9 раза. Масла гранатных косточек обладая противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, подавляет процесс трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка.

Сравнительная оценка состояния синтеза факторов гуморального иммунитета, про- и противовоспалительные цитокинов при ХГ у подростков без ассоциации с *H. Pylori* позволила установить клинико-иммунологическую эффективность масла гранатных косточек. Так при ХГ без ассоциации с *H. Pylori* отмечается повышение уровня общего IgA в сыворотке крови до контрольных значений, $p < 0,005$.

Учитывая значение иммуноглобулина А в прогнозе трансформации ХГ в язвенную болезнь, полученные результаты по нормализации уровня IgA после комплексного лечения с использованием масла гранатных косточек показывают клинико-иммунологическую эффективность последнего, а также позволяет рекомендовать его с целью профилактики развития язвенной болезни желудка у пациентов с ХГ.

В результате исследования определена недостаточность синтеза IgG, у больных 1-группы снижен в 2,0 раза ($p < 0,05$), у больных 2-группы – в 1,4 раза. Установленное явление показывает состояние вторичного иммунодефицита у подростков с ХГ. Сравнительная оценка методов лечения ХГ у подростков показала эффективность применения МГК в отношении профилактики вторичного иммунодефицита при ХГ. В исследовании выявили повышение уровня IgG до $4,27 \pm 0,6$ г/л против контрольных значений $-6,7 \pm 0,95$ г/л.

Таким образом, использование МГК в лечении ХГ у подростков показало клиническую и иммунологическую высокую эффективность. Все это позволило заключению о том, что МГК можно рекомендовать как для лечения ХГ так и для профилактики осложнений ХГ у подростков.

С целью более детального изучения эффективности МГК у пациентов с ХГ было изучено в динамике цитокины в зависимости метода лечения.

Изучение динамики провоспалительного цитокина-IL-1 в ходе лечения ХГ у подростков показало отсутствие положительной динамики против показателей группы до лечения, что показывает важность учета иммуновоспалительных механизмов течения ХГ для прогноза осложнений.

Следовательно, при ХГ не ассоциированных с *H. Pylori* результаты свидетельствуют об отсутствии влияния МГК на выработку цитокинов.

Полученные результаты показывают клинико-иммунологическую эффективность МГК при лечении ХГ неассоциированных с *H. Pylori*.

С учетом основных направлений действий TNF и VEGF, можно заключить вывод о том, что МГК при ХГ не ассоциированных с *H. Pylori* активируя цитотоксическое действие TNF-а, обладает иммуномодулирующим

и противовоспалительным действием. МГК влияет на метаболизм предотвращает развитие кахексии при ХГ в коморбидности с паразитарными инфекциями. Подавляя синтез TNF при ХГ, МГК защищает от внутрисосудистого тромбоза.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что толщина стенки желудка белых беспородных крыс уменьшается от кардиальной части ($785,0 \pm 60,8$ мкм) к пилорической ($643,0 \pm 31,0$ мкм) в 1,22 раза. Наибольшая толщина слизистой оболочки отмечается в теле желудка ($401,0 \pm 42,2$ мкм) наименьшая в пилорической части ($295 \pm 31,1$ мкм). Обратная картина наблюдается в подслизистой основе где её толщина в телной части желудка наименьшая ($97,1 \pm 6,0$ мкм) в пилорической части наибольшая ($165,0 \pm 7,9$ мкм). Наибольшая толщина мышечной оболочки отмечается в кардиальной ($235,1 \pm 20,1$ мкм), а наименьшая в фундальной ($97,5 \pm 6,3$ мкм) части желудка.

2. Толщина стенки желудка белых беспородных крыс с экспериментальной язвой была различных размеров: При измерении от области, где расположено дно язвы, было обнаружено, что толщина слизистой оболочки тоньше в 2-2,5 раза, толщина слизистой оболочки в области без язвы до 1,3 раза толще, чем у контрольной группы за счет отека, вызванного воспалением, также наблюдалось утолщение подслизистого слоя до 1,2-1,3 раза по всему желудку.

3. Установлено, что локализация и распространенность язв желудка варьирует в зависимости от областей желудка, так наибольшая часть язв поражает тело желудка и пилорическую часть, а меньше всего язв определяется в фундальной части. Размеры язв составляют от 1,0x1,0мм до 4x5 мм, а наибольшая глубина язвенного поражения наблюдается в теле и пилорической части желудка.

4. При лечении язвы маслом гранатовых косточек раневые дефекты на слизистой оболочке желудка уменьшаются в размерах через 7-14 дней, дно раны зарастает соединительной тканью, а через 21 день слизистая оболочка восстанавливается за счет эпителиальной пластинки.

5. У пациентов с ХГ ассоциированным с *H. Pylori* установлено снижение уровня общего и секреторного IgA в 1,4 раза, IgG в 2,0 раза на фоне повышения АСТ и IgM в 3,8 раза. У пациентов с ХГ ассоциированным с *H. Pylori*

установлено 7-кратное повышение уровня IL-1 β , TNF- α в 6,3 раза, VEGF-A в 2.1 раза на фоне снижения IL-10 в 2,86 раза. При ХГ неассоциированных с H. Pylori установлено только повышение TNF- α в 5,0 раза.

6. Пиковые концентрации IL-1 β >5,9 pg/ml, IL-10<8,7 pg/ml, TNF- α >17,0 pg/ml и VEGF-A >115,6 pg/ml являются иммунологическими индикаторами риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков.

7. Установлена иммунологическая эффективность использования масла гранатных косточек при хронических гастритах с ассоциацией с H. Pylori у подростков, что проявилась повышением уровня общего IgA в 6,35 раза, IgG в 1,3 раза, снижение IgM в 4,8 раза, против данных группы до лечения, а также повышение IgA в 3,9 раза, снижение IgM в 2,3 раза против результатов традиционного лечения. При этом отмечается нормализацией уровня IL-10 до контрольных значений, снижение TNF- α в 2,7 раза, VEGF-A в 1,9 раза, и тем самым подавляет процесс трансформации ХГ в язвенную болезнь желудка, что показывает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект масла гранатных косточек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней профилактики перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка у подростков рекомендуется изучение АСТ, IL-1, IL-10, TNF- α , VEGF-A в сыворотке крови

2. Рекомендуется внедрение в стандарты диагностики заболеваний ЖКТ определение АСТ на уровне СВП ВОП для мониторинга ХГ у подростков.

3. Рекомендуется учет сопутствующих заболеваний, в частности лямблиоза кишечника при диагностике и лечения больных детей с ХГ.

4. Рекомендуется применение масла гранатных косточек в комплексе лечения хронических гастритов у подростков.

5. Рекомендуется внедрение в практике педиатров и гастроэнтерологов конкретных иммунологических индикаторов риска перехода хронических гастритов в язвенную болезнь желудка с учетом пиковой концентрации IL-1 β >5,9 pg/ml, IL-10 <8,7 pg/ml, TNF- α >17,0 pg/ml и VEGF-A >115,6 pg/ml.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абдужабарова З. М., Гафарова Ф. М., Шодиева М. С. Распространенность гастродуоденальной патологии и диспепсических синдромов у детей //Innova. – 2021. – №. 4 (25). – С. 6-10.
2. Абдуллаев У. С. и др. Особенности преморбидного фона развития хронической гастродуоденальной патологии у подростков //мухаррир минбари менежмент ва маркетинг. – 2015. с. 125
3. Абдуллаев У. С. Клинико-морфологические исследование подростков с хронической гастродуоденальной патологией в динамике лечения в условиях семейной поликлиники //Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты. – 2016. – С. 26-33.
4. Абдурашидова Х. Б., Турдиева Ш. Т. Результаты хеликобактериального исследованиядетей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией //Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 18-19
5. Аверьянова Н.И. Эффективность минеральной воды «Ключи» прилечении гастродуоденальной патологии //Пермь.: Книжный формат, 2021. – 18 с
6. Агеева, Е. С. Популяционные особенности ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки у хакасов / Е.С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева // Терапевтический архив. - 2021. - №2. - С.16-19.
7. Агеева, Е. С. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н. В. Рязанцева и др. // Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2020. - №4. - С. 16-21
8. Аккуратова-Максимова И. С. Клиническая и морфологическая характеристика нехеликобактерного хронического гастрита при персистенции

вируса эпштейна-барр у детей //Детская медицина Северо-Запада. – 2022. – Т. 10. – №. 1. – С. 93-98.

9. Акопова М. М., Давиденко Н. В. Раздел 4 Современные исследования в детской клинической психологии //ТЗЗ Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии. – 2020.-С. 148.

10. Альтман Н. С. реакция ЭлектрокожноГо сопротивления в зоне Биологически активных точек при обострении эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцати перстной кишки у детей //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – №. 1. – С. 58-63.

11. Альтман Н. С. Роль вегетативных нарушений в развитии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и пути их коррекции //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14. – №. 2. – С. 23-28.

12. Альтман Н. С. Факторы риска и патогенетические закономерности развития хронической гастродуоденальной патологии у детей //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – №. 4. – С. 26-29.

13. Аминова А. И., Минченко Е. Ю. К вопросу о причинах формирования хронической гастродуоденальной патологии и нарушений костного метаболизма у детей, проживающих в условиях воздействия антропогенных факторов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №. 1 (101). – С. 95-101.

14. Антонюк Е. А., Быстрова К. В. Результативность диспансеризации и амбулаторного наблюдения детей и подростков с гастродуоденальной патологией //Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №. 1. – С. 23-25.

15. Антропов Ю. Ф. Анализ клинико-психопатологических и патогенетических показателей гастродуоденальной патологии у детей и подростков //Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11. – №. 3. – С. 22-27.

16. Асланова Х. Р. Динамика превалентности хеликобактерной инфекции //Научный диалог: Вопросы медицины. – 2019. – С. 9-11.

17. Асланова Х. Р., Алиев М. Г. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекции *Helicobacter pylori* // Медицинские новости. – 2020. – №. 5 (308). – Ц
18. Бадритдинова М. Н., Орзикулова Ш. Основные аспекты гастродуоденальной патологии в подростковом возрасте (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 5 (45). – С. 43-59.
19. Базаренко В.С., Кйян Т.А., Горобетс А.О. Особенности питания и физического развития подростков с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны на фоне пищевой гиперчувствительности // Перинатология и педиатрия. – 2019. – №. 1 (77). – С. 52-57.
20. Белоусова О. Ю. и др. Возможности коррекции сочетанной патологии пищевода и гастродуоденальной зоны у детей с использованием многокомпонентного фитопрепарата // Здоровье ребенка. – 2016. – №. 5 (73). – С. 41-46.
21. Беседина Д. Ю. и др. Роль HNP1-3 в развитии хронического гастрита у детей // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – №. 3 (135). – С. 57-63.
22. Боброва В. И. и др. Влияние табакокурения на течение хронической гастродуоденальной патологии у подростков // Перинатология и педиатрия. – 2013. – №. 3. – С. 62-62.
23. Бова А. А., Криушев П. В. Изменившиеся подходы к диагностике, лечению и военной врачебной экспертизе язвы желудка и 12-перстной кишки у военнослужащих. – 2013. с. 145
24. Борисов А. С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20. – №. 3. – С. 40-44.
25. Ботвиньев О. К. и др. Влияние антигеликобактерной терапии на глюкуронилтрансферазную систему печени подростков с синдромом Жильбера // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – №. 12. – С. 55-58.
26. Бржозовский П.П. Методологические аспекты изучения факторов риска неинфекционных заболеваний у детей // Педиатрия. -2020. -№3.- С. 67-71

27. Василевский И. В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием нифуроксазида //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – №. 1 (1). – С. 8-14.

28. ВОЛОШИН К. В. и др. Анализ эндоскопических изменений пищевода и результатов применения опросника GerdQ у детей с заболеваниями органов гастродуоденальной зоны //Likarska Sprava. – 2017. с. 276Печкуров

29. Воробьева А. В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы) //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – Т. 10. – №. 1. – С. 229-234

30. Вьюхина Т. А. и др. Особенность потребления алкоголя подростками в Свердловской области //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. с. 54

31. Вязовая И. В., Сергиенко Д. Ф., Ихсанов С. Д. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ АСТРАХАНСКОГО РЕГИОНА //Редакционная коллегия. – 2017. – С. 34.\

32. Ганиева Д., Турдиева Ш. Часто встречаемые клинические симптомы хронической гастродуоденальной патологии у подростков //Актуальные вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 74-75.

33. Головченко Н. Н., Сульженко М. Ю. Реактивные артриты у детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны: проблемы коррекции //Главный редактор д. м. н., проф. ЯА Соцкая Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ «Луган-ский государственный медицинский университет»(протокол № 2 от 02.02. 2017). – 2017. – С. 17.

34. Гонтарев С. Н. и др. Особенности сочетанной патологии органов полости рта и органов пищеварения при отсутствии информационного обеспечения системы обследования подростков //Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. – №. 4. – С. 122-126.

35. Готовцев Н. Н. и др. Анализ клинических исходов некоторых гастродуоденальных заболеваний в Якутии: связь штаммов *iceA1 Helicobacter pylori* с ранним началом хронического гастрита //Якутский медицинский журнал. – 2016. – №. 3. – С. 14-17.

36. Григорьев Д. А., Сороколетова А. В., Горбунов М. М. Распространенность и структура функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта среди подростков-студентов благовещенского государственного педагогического университета //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 4. – С. 191-192.

37. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Кохно Ю.С. Активность NO-синтазы слизистой оболочки желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестн. РАМН. -2020.-№ 7.-С.8-11.

38. Гриневич В.Б., Карева Е.Н., Якоб О.В. Форум экспертов. Алгоритм лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с позиции клинициста // Эффективная фармакотерапия. 2020; 24: 14-18.

39. Доморадовский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* // Рос.журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2021. - Т. 11. - № 2. - Прилож. № 13. - С. 113.

40. Джумаев К. Ш. Исследование риска развития и профилактика гастродуоденальной патологии у подростков в поликлинических условиях Улугбек Сайфуллаевич Абдуллаев //Заместитель председателя оргкомитета. – 2016. – Т. 18. – С. 21.

41. Дзюбич Л. И. и др. Неинвазивные методы диагностики хронического гастродуоденита у детей и подростков //ББК 57.3 А-77.

42. Домбаян С. Х., Панова И. В., Харитоновна Л. А. Нейронспецифическая енолаза при хроническом гастродуодените,

ассоциированном с helicobacter pylori-инфекцией, у детей и подростков //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 1 (149). – С. 28-32.

43. Загдай С. П., Шестакова В. Н. Особенности течения гастродуоденальной патологии у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза //Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №. 3. – С. 81-84.

44. Зайнулабидов Р. А. и др. Эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны при компрессионном стенозе чревного ствола у подростков //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 6 (202). – С. 131-138.

45. Зайнулабидов Р. А. и др. Эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны при компрессионном стенозе чревного ствола у подростков //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 6 (202). – С. 131-138.

46. Замятина Ю. Е., Новикова В. П., Мельникова И. Ю. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта //Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 5. – №. 1. – С. 40-49.

47. Запруднов А.М. Достижения отечественной детской гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы. / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, В.А. Филин // Педиатрия. - 2018. - № 6.- С. 8–13.

48. Захарова Е.С., Дворяковский И.В., Шеляпина В.В. Морфофункциональные особенности билиарной системы у детей // Рос. Мед.журн.-2021.-№ 5.-С.36-38.

49. Ибрагимова К. М. и др. Особенности клиники и течения поражений гастродуоденальной зоны у детей подросткового возраста на фоне аскаридоза //Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №. 4. – С. 17-19.

50. Ибрагимова К. М. и др. Особенности клиники и течения поражений гастродуоденальной зоны у детей подросткового возраста на фоне аскаридоза (ЧАСТЬ 1)//Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №. 4. – С. 20-40.

51. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97. – №. 6. – С. 25-30.

52. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита //Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2021; 31(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2021; 31(4) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>].

53. Ильясова З. З., Мещерякова К. Э. Влияние эконагрузки на развитие гастро-нефрологических заболеваний у детей и подростков, проживающих в условиях крупного промышленного города //XXII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. – 2017. – С. 247-248.

54. Исканова Г. Х., Календерова Г. К., Холтаева Ф. Ф. Принципы рационального диспансерного наблюдения детей школьного возраста с хроническим гастритом //Re-health journal. – 2021. – №. 2 (10). – С. 153-159.

55. Ильина, А. Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов и др. // Научно практическая ревматология. - 2021. - № 3. - С. 62-71.

56. Калаева Г. Ю. и др. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков //Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – №. 5. – С. 373-379.

57. Калиниченко Ю. А. Интегральный подход к комплексному ортодонтическому лечению подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. 2020. С. 45-68

58. Калиниченко Ю. А., Сиротченко Т. А., Колесник К. А. Особенности лечения несъемной аппаратурой подростков с зубочелюстными аномалиями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта //Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18. – №. 4. – С. 31-33.

59. Каратаева Л. А., Иноятова Ш. Ш. К., Кошимбетова Г. К. Факторы риска развития гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста //International scientific review. – 2016. – №. 2 (12). – С. 271-273.

60. Каспаров Э. В., Москаленко О. Л. Актуальность и научные направления в изучении *Helicobacter pylori* инфекции у детей //Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2016. – №. 5 (77). – С. 54-82.

61. Ким Н.В.. "Особенности хронического гастродуоденита у детей подросткового возраста". В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и лечения хронических гастродуоденитов у подростков, что актуально для вашего исследования. 2021. с. 211

62. Климович Е. Ю., Кудрявец М. А. Гастродуоденальные язвы у детей и подростков. – 2019. с. 249

63. Колесник К. А., Каладзе Н. Н., Северинова С. К. Клиническая оценка эффективности терапии сопровождения при ортодонтическом лечении подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта //Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – №. 3. – С. 39-44.

64. Корниенко Е. А., Бельмер С. В., и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей //Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17. – №. 6. – С. 27-48.

65. Коробейникова Е. Р., Шкатова Е. Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста //Медицинский альманах. – 2018. – №. 1 (52). – С. 26-30.

66. Кильдиярова Р.Р. Комплексная оценка факторов формирования гастродуоденита и язвенной болезни // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: сб. материалов 8-й конф. / Под общей ред. акад. РАМН проф. В.А. Таболина. - М., 2021. - С. 69-71

67. Лазарева Л. А., Гордеева Е. В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения //Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 1-1 (55). – С. 133-135.

68. Лисецкая И. С. Особенности микробиоценоза тканей пародонта у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом. – 2018. с. 211

69. Лыков И. Н., Баскунов Б. П. Распространённость гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *helicobacter pylori* //Вестник Калужского университета. – 2020. – №. 3. – С. 70-73.

70. Мадиева Г. Ж., Мустафин А. Б., Абильдаева Г. А. Комплексная лабораторная диагностика геликобактериоза у больных с гастродуоденальной патологией //ББК 72 С56. – 2021. – С. 237.

71. Мадиева Г. Ж., Мустафин А. Б., Абильдаева Г. А. Комплексная лабораторная диагностика геликобактериоза у больных с гастродуоденальной патологией(часть 2) //ББК 72 С56. – 2021. – С. 300.

72. МАЗУРЕНКО Н. Н. Гастродуоденальный рефлюкс лечение: Дуодено-гастральный рефлюкс—симптомы, причины, диагностика и методы лечения //Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17. – №. 1. – С. 23-33.

73. Максумова Д. К. и др. Эпидемиологическая характеристика факторов риска хронических гастродуоденальных заболеваний у ВИЧ-инфицированной популяции //Научный журнал. – 2017. – №. 5 (18). – С. 103-104.

74. Манякина О. М., Спивак Е. М., Аккуратова И. С. Эффективность антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori* //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – №. 1. – С. 133-136.

75. Махсумова Д. К. Сравнительная оценка степени связи хронических гастродуоденальных заболеваний с основными изменяемыми факторами

риска на фоне вич-инфекции //Экономика и социум. – 2022. – №. 2-1 (93). – С. 392-394.

76. Мацюк Т. В. Патоморфологическая характеристика заболеваний гастродуоденальной зоны у детей с различным уровнем α -токоферола //Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – С. 542-545.

77. МЕДИЦИНСКИЙ Б. Г., КУЧИНА Е. С. Эффективность различных схем лечения подростков с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. С. 32-122

78. Мельникова И. Ю., Самсонова М. В. Возможности пробиотиков в лечении нр-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков //Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. – 2014. – С. 141-166.

79. Минина Т. Гастрит и язвенная болезнь. Современный взгляд на лечение и профилактику. – Litres, 2019.(Введение)

80. Налётов А. В. Эндотоксиновая агрессия и состояние иммунного ответа у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* //Человек и его здоровье. – 2014. – №. 3. – С. 60-65.

81. Налётов А. В., Гуз Н. П. Эффективность различных схем эрадикации *Helicobacter pylori* у детей с хронической гастродуоденальной патологией //Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3. – №. 24. – С. 55-57.

82. Налётов А. В., Передерий Е. А. Роль провизора в повышении приверженности родителей к лечению детей с хроническими желудочно-кишечными заболеваниями. с. 211

83. Новикова, В. П., и др. Эффективность ЭУБИКОР в комплексном лечении хронических гастродуоденитов разной этиологии у детей и подростков // Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербургская медицинская академия

последипломного образования, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. – 2020. – С. 1-12.

84. Новикова¹ В. П. и др. Эффективность ЭУБИКОР в комплексном лечении хронических гастродуоденитов разной этиологии у детей и подростков.

85. Новоселов А. Ю., Злоказова М. В. Особенности семейных взаимоотношений у подростков с гастродуоденальной патологией кировская государственная медицинская академия (киров, рф) //психического здоровья детей и подростков. – 2013. – Т. 13. – №. 3. – С. 125.

86. Павленко Н. В. и др. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков с сочетанной патологией верхних отделов пищеварительного тракта //Перинатология и педиатрия. – 2014. – №. 3. – С. 98-100.

87. Пакирдинов А. С. Клиническо-эпидемиологические особенности гастродуоденальных язв в популяции долгожителей и инновационный подход к их профилактике //Re-health journal. – 2020. – №. 3-2 (7). – С. 146-152.

88. Пархоменко Л. К. и др. Иммунологическая реактивность при дуоденальной язве у подростков //Здоровье ребенка. – 2015. – №. 4 (64). – С. 69-73.

89. Пархоменко Л. К. и др. Структура и гендерные особенности патологии верхних отделов пищеварительного канала у подростков //Сучасна гастроентерологія. – 2016. – №. 5. – Б.

90. Печкуров Д. В., Тяжева А. А., Сергеева Е. В. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – №. 1. – С. 51-56.

91. Печкуров Д. В., Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии.(1 глава) – 2018. – Т. 63. – №. 1. – С. 35-58.

92. Плахова А. О. *Helicobacter pylori* среди детей и подростков с хроническими гастродуоденальными заболеваниями в городе туле //Медико-биологические технологии в клинике. – 2018. – С. 62.

93. Плахова А. О., Сороцкая В. Н. Структура патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков города тулы //к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). – 2018. – С. 42.

94. Поливанова Т. В., Вшивков В. А., Навицкий А. И. Прогнозирование эрозивно-язвенных поражений пищевода и гастродуоденальной зоны у подростков. – 2018.

95. Приходько М. Н. и др. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 3 (151). – С. 34-40.

96. Приходько М. Н. и др. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 3 (151). – С. 34-40.

97. Ревизор А. И. Функциональные расстройства кишечника у подростков с ожирением: клинико-метаболические, социально-демографические и психологические аспекты: дис. – Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 2022. С. 244

98. Решетилов Ю. И., Дмитриева С. М. Возрастные характеристики моторных нарушений при воспалительной патологии органов пищеварения //Здоровье ребенка. – 2015. – №. 5 (65). – С. 41-44.

99. Румянцева Г. Н. и др. 20-летний опыт диагностики и лечения эктопированной поджелудочной железы в гастродуоденальную зону у детей //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 4 (200). – С. 119-125.

100. Рустамов М. Р., Шавази Н. М. Современное состояние детской гастроэнтерологии в Узбекистане //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 1. с. 233

101. Самойлова И. Г. Организация медицинской реабилитации детей, перенёвших инфекционные заболевания //педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. – 2017. – С. 62.

102. Сантос, А. Г. С. и Сантос, А. Б. С. Использование лекарственных растений для лечения желудочно-кишечных расстройств. Исследования, общество и развитие, 2020. Т. 9, № 11, С. 91-100.

103. Сидоренко А. Д. Заболеваний поджелудочной железы у детей и подростков Гродненской области: особенности клинических и лабораторно-инструментальных проявлений. – 2022. с. 122

104. Соколова Т. В. Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии : дис. – московский государственный университет пищевых производств, 2022. с. 143

105. Солдатов И. К. и др. Наукометрический анализ диссертационных работ по детской стоматологии в Российской Федерации //Российский стоматологический журнал. – 2023. – Т. 27. – №. 6. – С. 571-580.

106. Соловьева И. А., Мартынова Г. П., Савченко А. А. Параметры иммунной системы в прогнозе реактивации хронического вирусного гепатита в у подростков //Байкальский медицинский журнал. – 2013. – Т. 118. – №. 3. – С. 40-44.

107. Спивак Е. М. Характеристика топических вариантов хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. 2022. С. 154

108. Спивак Е. М., Манякина О. М., Аккуратова И. С. Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при различном характере ее бактериально-вирусного инфицирования у подростков с

хроническим гастритом //Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – №. 6. – С. 10-15.

109. Спивак Е. М., Хавкин А. И. Вирус эпштейна-бarr при хронической гастродуоденальной патологии у детей (обзор литературы). – 2022.

110. Спиваковский Ю. М. и др. Способ лечения воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. – 2013.

111. Титова Е. А. и др. Ультразвуковые аспекты экстравазальной компрессии чревного ствола (синдрома срединной дугообразной связки) у детей-подростков. Обзор литературы и клинические наблюдения //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – №. 4. – С. 20-31.

112. Турдиева Ш. Т. Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система: особенности у детей при хронической гастродуоденальной патологии //Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. – №. 2. – С. 71-77.

113. Турдиева Ш. Т. Результаты использования энтеральной оксигенотерапии при хронической гастродуоденальной патологии у детей //Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 471-475.

114. Турдиева Ш. Т., Шамансурова Э. А. Особенности эндоскопической картины гастродуоденальных заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*, у детей //Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 543-550.

115. Турдыева Ш. Т. Выявление групп риска хронической гастродуоденальной патологии среди детей и подростков //Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. – №. 6. – С. 18-22

116. Турдыева Ш. Т. Выявление факторов риска развития хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков школьного возраста //Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9. – №. 2. – С. 63-67.

117. Турдыева Ш. Т. Особенности физического развития детей и подростков школьного возраста с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы // Вопросы практической педиатрии. 2020– С. 43.

118. Турдыева Ш. Т. Очетанные заболевания при хроническойгастродуоденальной патологии у школьников //Здоровье матери и ребенка. – 2016. – №. 1. – С. 41-44.

119. Турдыева Ш. Т. Уровень соматотропного гормона в крови у детей школьного возраста и подростков с хронической гастродуоденальной патологией //Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14. – №. 1. – С. 57-59.

120. Турдыева Ш. Физическое развитие девочек школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией //Журнал вестник врача. – 2015. – Т. 1. – №. 3. – С. 59-61.

121. Трифонов Б.Д. Патогенетическое и диагностическое значение концентрации ионов в слюне и желудочном содержимом при хронических гастритах у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2020. - № 2. - С.15-17.

122. Умарова, Ш. З. Анализ статистики гастроэнтерологических больных в Республике Узбекистан / Ш. З. Умарова, Наргиза Мухамед Умаровна Султанбаева, А. З. Норов. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 3 (241). — С. 100-105. — URL: <https://moluch.ru/archive/241/55693/>

123. Филимонов Р. М., Черняховский О. Б., Филимонова Т. Р. К проблеме питания подростков с гастродуоденальной патологией на этапе санаторно-курортного лечения //Вестник восстановительной медицины. – 2019. – №. 4 (92). – С. 49-53.

124. Худайберганава Н. Х. Изучить инфекции helicobacter pylori у детей школьного возраста при хронической ассоциированной гастродуоденальной патологии. – 2023. с. 233

125. Хусанов Э. У., Коржавов Ш. О., Ортикбаева Н. Т. Морфологическая картина дегрануляции апудоцитов гастродуоденальной зоны при экспериментальном голодании //International Scientific and Practical Conference World science. – ROST, 2017. – Т. 5. – №. 5. – С. 59-61.

126. Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей в семьях родителей с неисследованной диспепсией //Медицинский совет. – 2019. – №. 11. – С. 96-99.

127. Чемоданов В. В., Шниткова Е. В., Краснова Е. Е. Кафедра детских болезней лечебного факультета //Далекое и близкое: к 90-летию образования лечебного факультета игми-ивгма. – 2020. – С. 492-513.

128. Чупрынова М. Ю., Потрохова Е. А., Романова М. А. Механизмы развития эксхеликобактерного гастрита у подростков //Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – №. 3. – С. 136-141.

129. Шадиева М. С. Новые механизмы патогенеза гастродуоденальной патологии у детей (иммунологические аспекты) //Innovative Society: Problems, Analysis and Development Prospects (Spain). – 2022. – С. 267-269.

130. Шашель В. А., Фирсова В. Н. Эпидемиология эрозивно-язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №. 1 (161). – С. 64-69.

131. Шадиева М. С. Оценка параметров иммунной системы у детей с гастродуоденальной патологией //Международный журнал научной педиатрии. – 2022. – №. 7. – С. 12-15.

132. Щерблыкина Н. К. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у подростков с вегетососудистой дистонией и хронической гастродуоденальной патологией //фармацевтичної та медичної науки та практики. – С. 310.

133. Aladainan B. M. M. et al. Causes and Management of Gastric and Duodenal Ulcer in Adolescents //Journal of Pharmaceutical Research International. – 2021. – Т. 33. – №. 37B. – P. 289-297.

134. Alam H. S. K. et al. Diagnosis Pattern and Outcome of Adolescents Admitted with Recurrent Abdominal Pain in a Tertiary Care Hospital //Bangladesh Journal of Child Health. – 2017. – Т. 41. – №. 1. – P. 4-8.

135. Alarcon T., José Martínez-Gómez M., Urruzuno P. *Helicobacter pylori* in pediatrics // *Helicobacter*. – 2013. – T. 18. – P. 52-57.
136. Al-Hosni M., Alsheikh M. A., Elhasady M. M. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Children and Adolescents // *African Journal of Advanced Pure and Applied Sciences (AJAPAS)*. – 2022. – P. 28-38.
137. Ambrose L. et al. The influence of nutrition on patients with digestive diseases // *Technium BioChemMed*. – 2023. – T. 6. – P. 67-72.
138. Andoulo F. A. et al. *Helicobacter Pylori* infection and peptic ulcer disease in children and adolescents from the age range of 6 to 18 years old in Yaounde (Cameroon) // *Health Sciences and Disease*. – 2015. – T. 16. – №. 4. P. 322
139. Andrade D. O. et al. Clinical, epidemiologic, and endoscopic profile in children and adolescents with colonic polyps in two reference centers // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2015. – T. 52. – P. 303-310.
140. Aziz S. et al. Risk factor profiles for gastric cancer prediction with respect to *Helicobacter pylori*: A study of a tertiary care hospital in Pakistan // *Artificial Intelligence in Gastroenterology*. – 2023. – T. 4. – №. 1. – P. 10-27.
141. Balzola F., Cullen G., Hoentjen F. CLINICAL OBSERVATIONS // *Inflammatory Bowel Disease Monitor*. – 2013. – T. 13. – №. 3. – P. 113.
142. Bayrak N. et al. Gastroduodenal findings in pediatric late-stage chronic renal failure // *Annals of clinical and analytical medicine*. – 2021. – T. 12. – №. 3. P. 211
143. Bellou O. et al. Perianal Skin Tags Revealing Asymptomatic Crohn's Disease in a 12-Year-Old Child With Growth Impairment: A Case Report // *Cureus*. – 2023. – T. 15. – №. 4.
144. Belousova O., Kirianchuk N., Zimnytska T. Blood Zinc Level in Children with Combined Gastroesophageal Reflux Disease and Chronic Gastroduodenal Pathology // *EUREKA: Health Sciences*. – 2019. – №. 6. – P. 3-8.
145. Berezenko V. et al. Morphological characteristics of chronic gastroduodenitis in adolescents with food hypersensitivity // *Georgian Medical News*. – 2018. – №. 284. – P. 93-97.

146. Berken J. A., Saul S., Osgood P. T. Case report: superior mesenteric artery syndrome in an adolescent with cannabinoid hyperemesis //Frontiers in pediatrics. – 2022. – T. 10. – P. 83-280.

147. Biernat M. M., Gościński G., Iwańczak B. Prevalence of Helicobacter pylori cagA, vacA, iceA, babA2 genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease //Advances in Hygiene and Experimental Medicine. – 2014. – T. 68. – P. 1015-1021.

148. Bobrova V. et al. Pediatrics. Eastern europe //pediatrics. – 2022. – T. 10. – №. 2. – P. 211-217.

149. Boiarska L. M., Ivanova K. O. Prediction risk factors of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents with chronic gastroduodenal pathology //Zaporozhye medical journal. – 2013. – T. 81. – P. 13.

150. Boiarska L. M., Ivanova K. O. Prediction risk factors of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents with chronic gastroduodenal pathology //Zaporozhye medical journal. – 2013. – T. 81. – P. 13.

151. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection //Helicobacter. – 2017. – T. 22. – P. 122-403.

152. Bwanga A. The role of helicobacter pylori infection in adults presenting with spontaneous gastroduodenal perforation at the University Teaching hospitals, Lusaka Zambia : disser. – The University of Zambia, 2019.

153. Calabro K. A., Harmon C. M. Adolescent Bariatric Surgery: Current Concepts and Future Directions //Current Surgery Reports. – 2019. – №. 7. – P. 1-18.

154. Calderon M. G. et al. A unique case of inflammatory fibroid polyp in the duodenum of a female adolescent: Case report and literature review //Medicine. – 2017. – T. 96. – №. 8. – P. 61-131.

155. Carman N., Picoraro J. A. Advances in endoscopy for pediatric inflammatory bowel disease //Gastrointestinal Endoscopy Clinics. – 2023. – №. 33. – №. 2. – P. 447-461.

156. Cha H. S., Park H. Effects of auricular acupressure on obesity in adolescents //Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2019. – №. 35. – С. 316-322.

157. Chicoine B. et al. Prevalence of common disease conditions in a large cohort of individuals with Down syndrome in the United States //Journal of patient-centered research and reviews. – 2021. – Т. 8. – №. 2. – P. 86.

158. Cohen A., Ahmed N., Sant'Anna A. Ustekinumab for the treatment of refractory pediatric Crohn's disease: a single-center experience //Intest Res. – 2021. – Т. 19. – №. 19. – P. 217-224.

159. Conviser J. H., Fisher S. D., McColley S. A. Are children with chronic illnesses requiring dietary therapy at risk for disordered eating or eating disorders? A systematic review //International Journal of Eating Disorders. – 2018. – Т. 51. – №. 3. – P. 187-213.

160. Dangwal V. D. A Histopathological Study of Endoscopic Gastroduodenal Biopsies in Cases of Anemia : дис. – Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India), 2016.

161. Dávila-Collado R. et al. Epstein–Barr virus and Helicobacter Pylori co-infection in non-malignant gastroduodenal disorders //Pathogens. – 2020. – Т. 9. – №. 2. – P. 104.

162. Devanarayana N. M. et al. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity //Journal of gastroenterology and hepatology. – 2013. – Т. 28. – №. 7. – P. 1161-1166.

163. Dilfuza I. Methods of psycho-correction and psycho-prophylactic work with children, patients with psychosomatic diseases //European Journal of Research and Reflection in Educational Sciences Vol. – 2018. – Т. 6. – №. 4.

164. Donnet C. et al. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: five cases in children //Endoscopy international open. – 2020. – Т. 8. – №. 07. – P. E830-E833.

165. Duan C. et al. Association of stress and functional gastrointestinal disorders in high school graduates //Journal of Affective Disorders. – 2021. – №. 292. – P. 305-310.

166. Dulai P. S. et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – T. 12. – №. 9. – P. 1443-1451.

167. Dzeman N. A. An experience of using erbisol® in dentistry //The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. – 2015. – №. 3. – P. 156-159.

168. El Haija M. A. et al. Considerations on the role of esophagogastroduodenoscopy in the pediatric metabolic and bariatric surgery patient //Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2021. – T. 17. – №. 11. – P. 1834-1839.

169. Elsayed H. et al. Morphological manifestations of chronic duodenitis in adolescents with food hypersensitivity. – 2022. P. 322

170. Ertem D. Clinical practice: Helicobacter pylori infection in childhood //European journal of pediatrics. – 2013. – T. 172. – P. 1427-1434.

171. Faria M. et al. Dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes: endoscopic findings, Helicobacter pylori infection, and associations with metabolic control, mood disorders and nutritional factors //Archives of endocrinology and metabolism. – 2015. – T. 59. – №. 2. – P. 129-136.

172. Farkas K. et al. Gastroduodenal involvement in asymptomatic Crohn's disease patients in two areas of emerging disease: Asia and Eastern Europe //Journal of Crohn's and Colitis. – 2016. – T. 10. – №. 12. – P. 1401-1406.

173. Fatahi G., Talebi Bezmin Abadi A. A report on Allelic Variation in Helicobacter pylori dupA: A viewpoint //Research in Molecular Medicine. – 2017. – T. 5. – №. 3. – P. 1-4.

174. Ferlini C. M. et al. Endoscopic Treatment for Nonhypertrophic Idiopathic Pyloric Stenosis in an Adolescent Patient //European Journal of Pediatric Surgery Reports. – 2023. – T. 11. – №. 01. – P. e25-e28.

175. Gerasimenko O. N. Particularities of gastroduodenal pathology in children, associated with cytotoxic CAGA-positive strains of *Helicobacter pylori* //Medicni perspektivi. – 2013. – T. 18. – №. 3. – P. 84-89.

176. Ghanem L. R., Baldassano R. N. Pediatric Considerations in Medical Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease //Crohn's Disease. – 2024. – P. 51-67.

177. Gold B. D. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: introduction //Gastroenterol Hepatol (NY). – 2014. – T. 10. – №. suppl 6. – P. 3-8.

178. Gotovtsev N. N. et al. Analysis of the clinical outcomes of some gastroduodenal diseases in yakutia: iceal strains of *helicobacter pylori* relations with the early onset of chronic gastritis //yakut medical journal. – 2016. – №. 3. – P. 26-36.

179. Huang J. G., Tanpowpong P. Paediatric gastrointestinal endoscopy in the Asian-Pacific region: Recent advances in diagnostic and therapeutic techniques //World Journal of Gastroenterology. – 2023. – T. 29. – №. 18. – P. 2717.

180. Humphrey G. et al. Body surface gastric mapping delineates specific patient phenotypes in adolescents with functional dyspepsia and gastroparesis //medRxiv. – 2024.05. 13 P. 243-307.

181. Husby S. et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020 //Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2020. – T. 70. – №. 1. – C. 141-156.

182. Jimbo K. et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant //Pediatrics International. – 2015. – T. 57. – №. 1. – P. e18-e22.

183. Jun J. S. et al. Changes in the treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Korea //Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. – 2019. – T. 22. – №. 5. – P. 417-430.

184. Kamalov Z. S. et al. *Helicobacter pylori* and host gene polymorphism of tnf rs1800629 in patients with gastroduodenal pathology //J Cardiovasc. Dis. Res. – 2021. – T. 12. – №. 3. – P. 272-276.

185. Kamarchuk G. V. et al. Point-Contact sensors and their medical applications for breath analysis. – Pan Stanford Publishing, Singapore, 2015. – P. 327.

186. Karaman Z. F. et al. Endovascular Embolization of a Pancreatic Pseudoaneurysm in an Adolescent Girl with Chronic Pancreatitis //Journal of Clinical Practice and Research. – 2021. – T. 43. – №. 2. – P. 204.

187. Kassem E. et al. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogens, and pediatric abdominal pain: a pilot study //European Journal of Pediatrics. – 2017. – T. 176. – P. 1099-1105.

188. Kato S. et al. Helicobacter pylori sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence //PloS one. – 2017. – T. 12. – №. 8. – P. e0184046.

189. Kh K. N., Rakhmatullayeva G. K., Kh T. M. Modern Ideas About the Formation of Helicobacter Pylori Associated Gastroduodenal Pathology in Children. – 2023.

190. Kim E. S., Kim M. J. Upper gastrointestinal tract involvement of Crohn disease: clinical implications in children and adolescents //Clinical and Experimental Pediatrics. – 2022. – T. 65. – №. 1. – P. 21.

191. Kim N. Gastroduodenal Diseases //Sex/Gender-Specific Medicine in Clinical Areas. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2024. – P. 95-136.

192. Kireeva T., Kuvshinnikova M. Stress resistance and coping behavior in adolescents with chronic gastroduodenitis //Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2021. – №. 73-2. – P. 65-67.

193. Kiyotoki S. et al. Exploration of the characteristics of chronotypes in upper gastrointestinal tract diseases: a multicenter study in Japan //Chronobiology International. – 2021. – T. 38. – №. 4. – P. 534-542.

194. Klicheva T. A. et al. Iron Deficiency Anemia in Children with Chronic Gastroduodenal Pathology //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – P. 4424-4428.

195. Lalji R., Tullus K. Causes of secondary hypertension in children and adolescents //Hypertension in Children and Adolescents: New Perspectives. – 2019. – P. 111-130.

196. Le L. T. T. et al. Helicobacter pylori eradication efficacy of therapy based on the antimicrobial susceptibility in children with gastritis and peptic ulcer in Mekong Delta, Vietnam //Children. – 2022. – Т. 9. – №. 7. – P. 1019.

197. Leonova V. V. Gastroesophageal reflux disease in pediatric practice //Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12. – №. S2. – P. 326-329.

198. Letranchant A. et al. Eating disorder or oesophageal achalasia during adolescence: diagnostic difficulties //Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. – 2020. – Т. 25. – P. 87-90.

199. Lisetska I. S., Gural A. V. Prevalence and structure of periodontic tissue diseases in adolescents with chronic gastroduodenitis and without somatic pathology. – 2020.

200. Lisetska I. S., Rozhko M. M., Kutsyk R. V. Dynamics of periodontal tissues microbiocenosis under the complex treatment of catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis in the adolescents //International journal of medicine and medical research. – 2018. – №. 4, Iss. 2. – P. 59-66.

201. Lisetska I. S., Rozhko M. M., Kutsyk R. V. Dynamics of periodontal tissues microbiocenosis under the complex treatment of catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis in the adolescents //International journal of medicine and medical research. – 2018. – №. 4, Iss. 2. – P. 59-66.

202. Lombardo F. et al. Gastroparesis in Adolescent Patient with Type 1 Diabetes: Severe Presentation of a Rare Pediatric Complication Lombardo et al. A Case of Severe Diabetic Gastroparesis. – 2022.P. 147

203. Lopes M. et al. P045 prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in a Brazilian public healthcare clinic //Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG. – 2021. – Т. 116. – P. S11-S12.

204. Magomedmirzaev D. et al. The role of acute phase proteins in assessing the severity of the condition in patients with perforated gastroduodenal ulcers.

205. MARCIANO N. D. A., Chehter E. Z. The role of endoscopy in dyspeptic syndrome in children and adolescents //Arquivos de Gastroenterologia. – 2022. – Т. 59. – P. 257-262.

206. Matos I. A. et al. Helicobacter pylori infection in children //BMJ paediatrics open. – 2020. – Т. 4. – №. 1.

207. Mikhail C. R. G. et al. Frequency and risk factors of H. pylori infection among dental students: an observational cross-sectional study //Scientific Reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – P. 142-264.

208. Mikhjejeva T. N., Popelyuk N. A., Popelyuk A. M. V. To the question of vegetative background in children with chronic gastroduodenal pathology //Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – Т. 16. – №. 2.

209. Nalyotov A. V. et al. The effectiveness of anti-helicobacter therapy in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children with different levels of compliance //Pediatrician (St. Petersburg). – 2018. – Т. 9. – №. 4. – P. 81-86.

210. Nalyotov A. V. et al. The effectiveness of anti-helicobacter therapy in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children with different levels of compliance(part 2) //Pediatrician (St. Petersburg). – 2018. – Т. 9. – №. 4. – P. 86-90.

211. Nechytailo Y. N. et al. Features of Anxiety and Arterial Pressure Level in Children with Chronic Gastroduodenal Pathology //Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University. – 2022. – Т. 17. – №. 3. – P. 690-692.

212. Ogle S. et al. The role of preoperative upper endoscopy in adolescents undergoing laparoscopic vertical sleeve gastrectomy //Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2020. – Т. 16. – №. 9. – P. 1212-1217.

213. Pakbaz Z. et al. Frequency of sialic acid binding adhesin gene in Helicobacter pylori isolated from patient with gastroduodenal diseases //Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. – 2013. – Т. 18. – №. 2. – P. 114-120.

214. Palanduz A. et al. Helicobacter pylori infection in family members of patients with gastroduodenal symptoms. A cross-sectional analytical study //Sao Paulo Medical Journal. – 2018. – T. 136. – №. 03. – P. 222-227.
215. Park J. H. et al. Characteristics of upper gastrointestinal tract involvement in Korean pediatric Crohn's disease: A multicenter study //Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition. – 2017. – T. 20. – №. 4. – P. 227-235.
216. Parodi S. et al. Chronic diseases, medical history and familial cancer, and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in an adult population: a case-control study //Cancer Causes & Control. – 2015. – T. 26. – P. 993-1002.
217. Patel D. et al. A Gastroenterologist's Guide to Care Transitions in Cystic Fibrosis from Pediatrics to Adult Care //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – T. 24. – №. 21. – P. 157-266.
218. Pavlenko N. et al. Modern trends in the formation of comorbid pathology of the esophagus and gastroduodenal zone in children //Scientific Collection «InterConf+». – 2023. – №. 37 (171). – P. 293-302.
219. Pimentel A. M., Rocha R., Santana G. O. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum //World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. – 2019. – T. 10. – №. 2. – P. 35.
220. Quinn L. A. et al. Natural histories and disease complications in a cohort of 151 children with gastric or duodenal eosinophilia //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2022. – P. 10.14309.
221. Ragazzi S., Minardi R., Carnazza M. Laparoscopic treatment versus open treatment of gastroduodenal perforations: our decades of retrospective experience and literature review //Laparoscopic Surgery. – 2019. – T. 3.
222. Ramos A. F. P. et al. Cystic fibrosis, gastroduodenal inflammation, duodenal ulcer, and H. pylori infection: the “cystic fibrosis paradox” revisited //Journal of Cystic Fibrosis. – 2013. – T. 12. – №. 4. – P. 377-383.
223. Riaz A. et al. Immunohistochemistry and molecular detection of Helicobacter pylori infection and their virulent genes in gastric biopsies from Pakistan. – 2024. P. 236

224. Roshrosh H. et al. Impact of Helicobacter pylori virulence markers on clinical outcomes in adult populations //World Journal of Gastroenterology. – 2023. – T. 29. – №. 1.

225. Sadirovna S. M. Immunogenetic Aspects Helicobacter Pylori Associated Gastroduodenal Pathology In Children //The American Journal of medical sciences and pharmaceutical research. – 2020. – T. 2. – №. 12. – P. 58-63.

226. Saito H. et al. Helicobacter pylori infection mass screening for children and adolescents: a systematic review of observational studies //Journal of gastrointestinal cancer. – 2021. – T. 52. – P. 489-497.

227. Salamon D. et al. Are there new biomarkers of the gastroduodenal microbiota useful in the diagnosis of coeliac disease in children? A pilot study //Beneficial Microbes. – 2024. – T. 15. – №. 2. – P. 165-177.

228. Saleh C. et al. P231 triple therapy (ics/laba/lama) in patients with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis //Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2020. – T. 125. – №. 5. – P. S37-S38.

229. Salimova N., Salaeva M., Abduraximova L. Role of aggressive-protective factors in lesions of the gastroduodenal zone in adolescents. – 2022.

230. Samy W. et al. Prevalence of Helicobacter Pylori Infection and its Correlation with Complete Blood Count Parameters in Adult Males at Taif City, Saudi Arabia //SAS J. Med. – 2016. – T. 2. – №. 3. – P. 49-54.

231. Santos A. et al. Helicobacter pylori prevalence, histological and antibiotic resistance patterns among paediatric patients, at a single hospital in Lisbon, during a 5-year period //XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation on & Cancer, 15–17 September 2016. – John Wiley and Sons, 2016. – T. 21. – №. Suppl. 1. – P.113.

232. Sargsyan S. et al. 2.2. Socioeconomic, education and family-related determinants of health and development of children and adolescents in Armenia //Improving the lives of children and young people: case studies from Europe. – 2013. – C. 14.

233. Sathiyasekaran M., Shivbalan S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease //ECAB Inflammatory Bowel Disease-E-Book. – 2014. – P. 81.

234. Schneider S. A., Salekh A. Y. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 3. – P. 424-429.

235. Sh Q. E. Prevalence of Dental Anomalies Among Children and Adolescents //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 4. – P. 407-410.

236. Shamsiev J., Islamova D., Islamova S. Neuropsychic stress as predictors of the development of complications of duodenal ulcer in the adolescents //The Scientific Heritage. – 2020. – №. 48-2. – P. 8-10.

237. Shanova O. V., Filonenko E. F. Peculiarities of heart rhythm disturbance in children with pathology of the gastrointestinal tract //Амурский медицинский журнал. – 2017. – №. 3 (19). – P. 142-143.

238. Sharma S., Venkatesh K., Thomson M. Endoscopy and inflammatory bowel disease //Pediatric Inflammatory Bowel Disease. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 267-291.

239. Shodieva M., Ravshan J. Features of gastroduodenal pathology in children who suffered from peptic ulcer disease //International journal of medical sciences. – 2024. – Т. 4. – №. 06. – P. 89-95.

240. Shodikulova G.Z., Samatov D. K. Peculiarities of clinical picture in patients with upper gastrointestinal pathology with connective tissue dysplasia syndrome //Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal. – 2022. – Т. 2. – №. 02. – P. 43-49.

241. Silva G. M. et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance in a pediatric population //Helicobacter. – 2018. – Т. 23. – №. 5. – P. 125-228.

242. Singer S. et al. Pancreatic enzyme supplementation in patients with atopic dermatitis and food allergies: an open-label pilot study //Pediatric Drugs. – 2019. – Т. 21. – P.41-45.

243. Slobodianiuk O. Modern views of gerd in children: problems and perspectives //Inter Collegas. – 2017. – T. 4. – №. 2. – P. 65-71.

244. Smith S. I. et al. Helicobacter pylori infection in Africa: update of the current situation and challenges //Digestive Diseases. – 2022. – T. 40. – №. 4. – P. 535-544.

245. Sohn H. et al. A case of gastroduodenal ulcer complicating Kawasaki disease //Pediatric Emergency Medicine Journal. – 2019. – T. 6. – №. 2. – P. 81-85.

246. Song S. et al. Life-threatening gastrointestinal bleeding caused by cytomegalovirus-induced duodenal ulcer in a patient with AIDS: A case report //Heliyon. – 2024. – T. 10. – №. 9. P. 199

247. Sorokman T. V., Gingulyak M. G. The effect of endogenous cortisol on the course of H. pylori-associated gastroduodenal diseases in adolescents //CHILDS HEALTH. – 2022. – T. 17. – №. 5. – P. 244-248.

248. Sun J. et al. High plasma nesfatin-1 level in Chinese adolescents with depression //Scientific Reports. – 2023. – T. 13. – №. 1. – P. 15288.

249. Taşcı E. K. et al. Does bile reflux reduce Helicobacter pylori gastritis? //The Turkish Journal of Pediatrics. – 2022. – T. 64. – №. 1. – P. 122-126.

250. Trejo-de la O A. et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa //Innate immunity. – 2015. – T. 21. – №. 7. – P. 706-713.

251. Trejo-de la O A. et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa //Innate immunity. – 2015. – T. 21. – №. 7. – P. 706-713.

252. Turdieva S. T. Endoscopic changes in the gastrointestinal tract in children with helicobacteriosis //Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ). – 2022. – T. 6. – №. 3. – P. 448-453.

253. Turdieva S. T., Shamansurova E. A. Features of the endoscopic picture in paediatric gastroduodenal diseases caused by Helicobacter pylori //Russian Journal of Infection and Immunity. – 2020. – T. 10. – №. 3. – P. 543-550.

254. Turdieva S., Fayziev A. Growth hormone variability in children and adolescents with helicobacteriosis //Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2023. – T. 40. – №. 4. – P. 687-691.

255. Turdieva S., Ganieva D. Peculiarities Of The Physical Growth Of Schoolchildren And Teenagers With Chronic Diseases Of The Gastroduodenal Area //Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2022. – T. 39. – №. 3. – P. 681-685.

256. Van Thieu H. et al. Antimicrobial resistance and the successful eradication of Helicobacter pylori-Induced Gastroduodenal Ulcers in Vietnamese Children //Medical Archives. – 2021. – T. 75. – №. 2. – P.112.

257. von Allmen D. Pediatric Crohn's disease //Clinics in colon and rectal surgery. – 2018. – T. 31. – №. 02. – P.080-088.

258. Vyutrikh E. V. et al. Features gastroduodenal pathology in military age patients with malnutrition //Pediatician (St. Petersburg). – 2016. – T. 7. – №. 4. – P. 50-56.

259. Wewer M. D., Karstensen J. G., Burisch J. Endoscopic small bowel balloon dilations in patients with Crohn's disease: a Danish nationwide cohort study, 1997–2015 //European journal of gastroenterology & hepatology. – 2022. – T. 34. – №. 8. – P. 831-837.

260. Wismayer R. The Current Situation of Helicobacter Pylori Infection in Africa //Current Innovations in Disease and Health Research. – P. 1.

261. Yakubova D. Clinical features of chronic gastroduodenitis in schoolchildren //Science and innovation. – 2023. – T. 2. – №. D12. – P. 40-43.

262. Yan X. et al. Gastroduodenal perforation in the pediatric population: a retrospective analysis of 20 cases //Pediatric surgery international. – 2019. – T. 35. – P. 473-477.

263. Zhang S. H. et al. Prevalence of Helicobacter pylori cagA, vacA, and iceA genotypes in children with gastroduodenal diseases //Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics. – 2016. – T. 18. – №. 7. – P.618-624.

