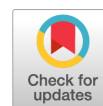


КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*, У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ



О.В. Смирнова, В.В. Цуканов, А.А. Синяков, Н.Г. Елманова, О.Л. Москаленко, Е.С. Овчаренко

ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

Резюме. Целью нашей работы стала оценка клинико-анамнестических, серологических, иммунологических и биохимических тестов, используемых для ранней диагностики рака желудка (РЖ), ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, у взрослого населения Красноярского края. **Материалы и методы.** Контрольная группа была сформирована из 104 практически здоровых доноров крови, в группу сравнения входили 97 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), а в группу больных ранним РЖ — 98 пациентов. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) моноцитов и нейтрофилов осуществлялась на 36-канальном биохемилуминометре «БЛМ-3607». Оценка фагоцитоза проводилась на проточном цитометре Beckman Coulter FC 500. Для изучения процессов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты использовали спектрофлуориметр Varian Cary Eclipse. **Результаты и обсуждение.** При изучении фагоцитарного звена иммунитета было обнаружено, что у всех больных ранним РЖ диагностировались показатели максимальной интенсивности спонтанной ХЛ нейтрофилов от 17 831 у.е. и ниже, а при индуцированной ХЛ — от 30 000 у.е. и ниже. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных ранним РЖ составляла 36% и ниже. При изучении показателей моноцитов было выявлено, что при снижении спонтанной ХЛ от 454 у.е. и снижении индуцированной ХЛ от 1186 у.е. у пациентов в нашем исследовании диагностировался ранний рак желудка. Фагоцитарная активность моноцитов при раннем РЖ составляла 34% и ниже. При исследовании перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты у пациентов с ХАГ и РЖ было выявлено повышение уровня малонового диальдегида (MDA). У больных РЖ происходило снижение активности фермента каталазы (CAT). У больных ХАГ происходило снижение уровня глутатионпероксидазы (GPO). У больных ранним РЖ обнаруживалось увеличение активности фермента GPO. Нами были предложены коэффициенты для оценки факторов системы антиоксидантной защиты у пациентов: коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к каталазе (SOD/CAT) и коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского
отделения Российской академии наук, обособленное
подразделение НИИ медицинских проблем Севера.
Тел.: 8 913 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Contacts:

Olga V. Smirnova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana
Zheleznyaka str., 3G, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian
Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute
of Medical Problems of the North.
Phone: +7 913 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Для цитирования:

Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Елманова Н.Г.,
Москаленко О.Л., Овчаренко Е.С. Комплексная диагностика раннего
рака желудка, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*,
у взрослого населения Красноярского края // Инфекция и иммунитет.
2022. Т. 12, № 1. С. 113–119. doi: 10.15789/2220-7619-ACD-1655

Citation:

Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Elmanova N.G.,
Moskalenko O.L., Ovcharenko E.S. A complex diagnostics of early gastric
cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in the adult population
of the Krasnoyarsk Territory // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 113–119. doi: 10.15789/2220-
7619-ACD-1655

(SOD/GPO). *Заключение.* При проведении исследования были получены пороговые значения показателей для формирования групп высокого риска развития раннего РЖ, которые могут использоваться для скрининга взрослого населения.

Ключевые слова: ранний рак желудка, хемилуминесценция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, *Helicobacter pylori*, хронический атрофический гастрит, предракочные состояния желудка.

A COMPLEX DIAGNOSTICS OF EARLY GASTRIC CANCER ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN THE ADULT POPULATION OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Elmanova N.G., Moskalenko O.L., Ovcharenko E.S.

Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The aim of our study was to evaluate the clinical-anamnestic, serological, immunological and biochemical tests used for early diagnostics of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in the adult population of the Krasnoyarsk Territory. *Materials and methods.* The control group consisted of 104 apparently healthy blood donors, the comparison group – 97 patients with chronic atrophic gastritis as well as a group of patients with early gastric cancer comprising 98 subjects. Assessment of monocyte and neutrophil spontaneous and induced chemiluminescence (CL) was carried out on a 36-channel biochemiluminometer BLM-3607. Phagocytosis was measured by using a Beckman Coulter FC 500 flow cytometer. A Varian Cary Eclipse spectrofluorometer was used to study lipid peroxidation and factors of the antioxidant defense system. *Results and discussion.* While studying the phagocytic arm of immunity, it was found that all patients with early gastric cancer were reported to have parameters of the maximum intensity for neutrophil spontaneous CL from 17 831 c.u. and lower, whereas induced CL reached at least 30 000 c.u. Phagocytic activity of neutrophilic granulocytes in patients with early gastric cancer was 36% or less. While studying the indicators of monocytes, it was found that spontaneous and induced CL decreased from 454 c.u. and 1186 c.u., respectively, in the patients with early gastric cancer. Monocytic activity in early gastric cancer was 34% or less. In the study of lipid peroxidation, an antioxidant defense in patients with chronic atrophic gastritis and gastric cancer had increased malondialdehyde (MDA) level. Patients with gastric cancer had decreased activity of the enzyme catalase (CAT), whereas subjects with chronic atrophic gastritis had reduced glutathione peroxidase (GPO) level. In contrast, patients with early gastric cancer were featured with increased GPO activity. We have proposed coefficients for assessing the factors of the antioxidant defence system in patients: the ratio for superoxide dismutase to catalase activity (SOD/CAT) as well as the ratio for superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity (SOD/GPO). *Conclusion.* During the study, threshold values of parameters were obtained for assigning groups at high risk of developing early gastric cancer, which can be used for screening in adult population.

Key words: early gastric cancer, chemiluminescence, lipid peroxidation, antioxidant protection, *Helicobacter pylori*, chronic atrophic gastritis, stomach precancerous conditions.

Введение

Одной из нерешенных проблем медицины являются злокачественные онкологические заболевания. Рак желудка (РЖ), его гистологический вариант аденокарцинома — самое распространенное злокачественное новообразование данного органа [12]. Для опухоли характерно медленное развитие с быстрым, стремительным метастазированием [9]. Наиболее часто железистый рак желудка выявляется у трудоспособных мужчин среднего возраста. Для начальных стадий характерно бессимптомное и малосимптомное течение, в связи с этим диагностика заболевания осуществляется на поздних стадиях развития [7, 8]. Аденокарцинома желудка занимает второе место по смертности среди онкологических заболеваний [1, 4, 13]. Аденокарцинома желудка локализуется в разных отделах органа-мишени и метастазирует в пищевод, легкие и печень. Вторичные опухоли развиваются у 80–90% больных РЖ, при

этом в случае ранней диагностики болезни шестимесячная выживаемость составляет 65%, а в случае поздней — менее 15%. Самая высокая выживаемость при злокачественной опухоли желудка отмечается в Японии — 53%, в остальных странах она не превышает 15–20%. В патогенезе РЖ важную роль играют нарушение кровоснабжения стенок желудка с расстройствами питания. Однако имеются подтвержденные данные о зависимости РЖ от инфицированности бактерией *Helicobacter pylori* [16, 17]. Также считается, что именно данная бактерия запускает цепь реакций, способствующих возникновению хронического атрофического гастрита (ХАГ), а в будущем и вызывает трансформацию в РЖ [11, 10]. Известно об увеличении риска развития РЖ у пациентов, инфицированных данной бактерией [14, 19].

Единственная возможность разорвать патогенетическую цепь развития РЖ обусловлена потенциальной обратимостью предракочных состояний слизистой оболочки желудка.

Ранняя диагностика хронического атрофического гастрита является профилактической мерой и должна проводиться как при наличии, так и при отсутствии симптомов диспепсии. Скрининговый тест должен обладать высокой эффективностью, при этом быть безопасным и удобным для пациентов [15].

В связи с этим целью нашей работы стала оценка клинико-анамнестических, серологических, иммунологических и биохимических тестов, используемых для ранней диагностики РЖ, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, у взрослого населения Красноярского края.

Материалы и методы

Исследование проводилось после одобрения протокола исследования локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН и этическим комитетом Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского.

В исследование были включены пациенты от 45 до 59 лет, средний возраст составил $53 \pm 5,7$. У всех больных были жалобы на боль в эпигастриальной области и/или диспепсию. Кроме того, у всех пациентов анамнез был отягощен заболеваниями желудка (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка).

Клиническое обследование мужчин, больных ХАГ, осуществлялось в терапевтическом отделении НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, клиническое обследование пациентов с РЖ осуществлялось в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского на отделении онкоабдоминальной хирургии им. Н.А. Рыкованова. Все лабораторные исследования проводились при поступлении пациентов в стационар до начала патогенетической терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которая бралась у больных утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

Контрольная группа состояла из 104 практически здоровых доноров крови среднего возраста ($48,7 \pm 3,9$ лет) без гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, без изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) по данным ЭФГДС. В исследование не включались пациенты с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, туберкулезом, язвенной болезнью желудка, имеющие сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения, лица, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

В группу сравнения входили 97 пациентов с ХАГ ($47,2 \pm 4,9$ лет). Диагноз верифицирован гастроэнтерологом при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинико-анамнестических данных и подтвержден серологическим исследованием пепсиногенов методом ИФА и атрофическими изменениями слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации при фиброэзофагогастроуденоскопии. Критерии исключения аналогичны критериям, используемым для контрольной группы.

Группу больных ранним РЖ составили 98 пациентов на начальных стадиях заболевания. Средний возраст больных РЖ, поступивших в отделение, составил $49,2 \pm 4,9$ лет. Диагноз выставлен на основании клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных врачом-онкологом.

Во всех группах выявляли наличие *H. pylori* методом ИФА с помощью определения титра специфических антител к антигену CagA *H. pylori*. Титры антител от 30 EIU и более считали положительным результатом, менее 30 EIU — отрицательным результатом определения *H. pylori*.

Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) осуществлялась в течение 90 мин на 36-канальном биохемилюминетре «БЛМ-3607» (Россия), для подсчета клеток использовали флюоресцентный микроскоп Olympus. Определяли время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}) ХЛ и площадь кривой (S). Для усиления хемилюминесценции использовали активатор — люминол, а в качестве индуктора — зимозан. Оценка фагоцитоза определялась на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomys FC 500.

Для изучения процессов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) были исследованы концентрации первичных (диеновые конъюгаты) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов липопероксидации, образующихся на различных этапах свободнорадикальной цепной реакции. Об активности АОЗ судили по содержанию основных ее компонентов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмينا). Для изучения системы ПОЛ-АОЗ использовали спектрофлюориметр Varian Cary Eclipse.

По результатам проведенных исследований в пакете электронных таблиц MS Excel была сформирована база данных. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального

распределения проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. При описании выборки вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах процентилей (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$) [6].

Результаты

В ходе скринингового исследования было обнаружено, что у всех пациентов с ранним РЖ в возрасте старше 45 лет выявлялись жалобы на боль в эпигастральной области и/или диспепсию, а в анамнезе регистрировались такие заболевания желудка, как ХАГ, язвенная болезнь желудка, полипы желудка и т. д. ($p < 0,05$). При серологической диагностике больных ранним РЖ были выявлены обсемененность бактерией *Helicobacter pylori* в 100% случаев ($p < 0,05$), снижение уровня PGI менее 25 мкг/л и соотношения PGI/PGII меньше трех в большинстве случаев ($p < 0,05$), у половины больных выявлялась дисплазия СОЖ ($p < 0,05$).

При исследовании фагоцитарного звена у здоровых доноров крови, больных ХАГ и РЖ были выявлены следующие закономерности. При изучении максимальной интенсивности спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофилов у больных ХАГ происходило повышение данного показателя относительно контрольной группы и группы больных ранним РЖ ($p_{1-2} = 0,03$; $p_{1-3} = 0,03$) (табл. 1).

У больных ранним РЖ происходило снижение максимальной интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ нейтрофилов относительно контрольной группы ($p_{2-3} = 0,03$; $p_{2-3} = 0,04$). При изучении фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных ХАГ и ранним РЖ происходило снижение количества фагоцитирующих нейтрофилов относительно контрольной группы.

При изучении фагоцитарного звена иммунитета было обнаружено, что у всех больных ранним РЖ диагностировались показатели максимальной интенсивности спонтанной ХЛ нейтрофилов от 17 831 у.е. и ниже, а при индуцированной ХЛ — от 30 000 у.е. и ниже. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных ранним РЖ составляла 36% и ниже.

При изучении максимальной интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ моноцитов у больных ХАГ происходило повышение данного показателя по сравнению с показателем контрольной группы и группы раннего РЖ ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,01$). При раннем РЖ происходило снижение максимальной интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ моноцитов относительно контрольной группы ($p_{2-3} = 0,01$; $p_{2-3} = 0,003$). При изучении фагоцитарной активности моноцитов у больных ХАГ и РЖ происходило снижение количества фагоцитирующих моноцитов относительно контрольной группы.

При изучении показателей моноцитов было выявлено, что при снижении спонтанной ХЛ от 454 у.е. и ниже, индуцированной ХЛ от 1186 у.е.

Таблица 1. Показатели фагоцитарного звена иммунитета у больных ХАГ и РЖ по сравнению с контрольной группой

Table 1. Parameters for phagocytic arm of immunity in patients with chronic atrophic gastritis and gastric cancer compared with control group

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 104	Больные ХАГ Patients with CAG n = 97	Больные РЖ Patients with GC n = 98
I_{\max} спонт. ХЛ (у.е.) нейтрофилов I_{\max} neutrophil spont. CL (a.u.)	19 133 [3054–27 134]	22 083 [3047–41 528] $p_{1-2} = 0,03$	17 825 [15 789–17 831] $p_{1-3} = 0,03$; $p_{2-3} = 0,03$
I_{\max} инд. ХЛ (у.е.) нейтрофилов I_{\max} neutrophil induced CL (a.u.)	34 940 [10 488–41 588]	50 231 [21 341–71 041] $p_{1-2} = 0,02$	24 987 [17 345–30 000] $p_{1-3} = 0,04$; $p_{2-3} = 0,04$
Гранулоцитарный фагоцитоз Granulocytic phagocytosis	75±5%	56±7% $p_{1-2} = 0,02$	30±6% $p_{1-3} = 0,01$; $p_{2-3} = 0,03$
I_{\max} спонт. ХЛ (у.е.) моноцитов I_{\max} monocyte spont. CL (a.u.)	2631 [1100–3143]	5123 [5732–13 456] $p_{1-2} = 0,02$	419 [276–454] $p_{1-3} = 0,01$; $p_{2-3} = 0,01$
I_{\max} инд. ХЛ (у.е.) моноцитов I_{\max} monocyte induced CL (a.u.)	7983 [4789–11345]	11 985 [8932–16 789] $p_{1-2} = 0,03$	962 [785–1186] $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,003$
Моноцитарный фагоцитоз Monocytic phagocytosis	83±7%	58±9% $p_{1-2} = 0,03$	29±5% $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,003$

Примечание. p_{1-2} — статистически значимые различия между группой больных ХАГ и контрольной группой, p_{1-3} — статистически значимые различия между группой больных РЖ и контрольной группой, p_{2-3} — статистически значимые различия между группой больных ХАГ и группой больных РЖ.

Note. p_{1-2} — significant differences between the group of CAG patients and control group, p_{1-3} — significant differences between the group of patients with GC and control group, p_{2-3} — significant differences between the group of patients with CAG and the group of patients with GC.

и ниже у пациентов в нашем исследовании диагностировался ранний РЖ. Фагоцитарная активность моноцитов при раннем РЖ составляла 34% и ниже. Проведенное исследование обнаружило снижение эффективности иммунных реакций неспецифического звена иммунитета при раннем РЖ.

При исследовании перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты у пациентов с ХАГ и РЖ было выявлено повышение уровня малонового диальдегида (MDA) по сравнению с контрольной группой ($p_{1-2} = 0,03$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$) (табл. 2). У больных РЖ происходило снижение активности фермента каталазы (CAT) по сравнению с группой больных ХАГ и контрольной группой ($p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$). У больных ХАГ происходило снижение уровня глутатионпероксидазы (GPO) по сравнению с контрольной группой ($p_{1-2} = 0,04$). У больных ранним РЖ обнаруживалось увеличение активности фермента GPO относительно контрольной группы и больных ХАГ.

Нами были предложены коэффициенты для оценки факторов системы АОЗ у пациентов: коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к каталазе (SOD/CAT) и коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO). Предложенный коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к каталазе (SOD/CAT) был 4,25 у.е. и выше у больных ранним РЖ. Коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмута-

зы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO) показал значения 2,8 у.е. и ниже у больных ранним РЖ.

Все пороговые значения максимальной интенсивности спонтанной ($I_{\text{спонт.}}$) и индуцированной хемилюминесценции ($I_{\text{индуц.}}$) нейтрофилов и моноцитов, показатели гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза, малонового диальдегида (MDA), коэффициенты отношения активности фермента супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/CAT), супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO) были получены опытным путем на основании анализа уровней исследуемых показателей у больных ХАГ и ранним РЖ относительно контрольной группы:

- $I_{\text{спонт.}}$ (нейтрофилы) — 17825 у.е. и менее ОШ = 3,2 (95% ДИ = 1,27–27,3; $p_{1-2} = 0,001$);
- $I_{\text{спонт.}}$ (моноциты) — 419 у.е. и менее ОШ = 2,2 (95% ДИ = 2,34–19,8; $p_{1-2} = 0,0013$);
- $I_{\text{индуц.}}$ (нейтрофилы) — 24987 у.е. и менее ОШ = 1,7 (95% ДИ = 2,5–12,6; $p_{1-2} = 0,0045$);
- $I_{\text{индуц.}}$ (моноциты) — 962 у.е. и менее ОШ = 4,3 (95% ДИ = 4,6–15,3; $p_{1-2} = 0,008$);
- MDA — 45,3 мкмоль/1 г белка и более ОШ = 5,1 (95% ДИ = 1,72–53,3; $p_{1-2} = 0,0017$);
- SOD/CAT — 4,25 и более ОШ = 1,9 (95% ДИ = 2,57–9,12; $p_{1-2} = 0,005$);
- SOD/GPO — 2,8 и ниже ОШ = 2,2 (95% ДИ = 0,72–0,93; $p_{1-2} = 0,0023$);
- возраст (49–75 лет) ОШ = 3 (95% ДИ = 2,1–12,0; $p_{1-2} = 0,001$);
- наличие сопутствующих заболеваний ОШ = 4,2 (95% ДИ = 2,5–12,3; $p_{1-2} = 0,001$).

Таблица 2. Показатели конечных продуктов липопероксидации и активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХАГ и РЖ в сравнении с контрольной группой

Table 2. Indicators of the end products of lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes in patients with chronic atrophic gastritis and gastric cancer compared with the control group

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 104	Больные ХАГ Patients with CAG n = 97	Больные РЖ Patients with GC n = 98
MDA, мкмоль/1 г белка MDA, $\mu\text{mol}/1 \text{ g protein}$	1,6 [0,96–2,24]	5,35 [4,1–15,3] $p_{1-2} = 0,03$	64,7 [45,3–135,3] $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
SOD, ед/мин/1 г белка SOD, $\text{u}/\text{min}/1 \text{ g protein}$	204,41 [151,05–250,3]	243,4 [161–269,8]	286,1 [195,4–290,5]
CAT, мкмоль/с/1 г белка CAT, $\mu\text{mol}/\text{s}/1 \text{ g protein}$	115,4 [0,16–0,49]	95,3 [0,1–0,31]	63,6 [41,2–68,3] $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
GPO, мкмоль/с/1 г белка GPO, $\mu\text{mol}/\text{s}/1 \text{ g protein}$	49,1 [81,19–162,38]	74,1 [70,1–104,05] $p_{1-2} = 0,04$	68,1 [61,6–70,3] $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
SOD/CAT	$\leq 1,77$	2,55 \pm 1,25 $p_{1-2} = 0,04$	$\geq 4,25$ $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,03$
SOD/GPO	$\geq 4,15$	3,28 \pm 0,42 $p_{1-2} = 0,01$	$\leq 2,8$ $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,04$

Примечание. p_{1-2} — статистически значимые различия между группой больных ХАГ и контрольной группой, p_{1-3} — статистически значимые различия между группой больных РЖ и контрольной группой, p_{2-3} — статистически значимые различия между группой больных ХАГ и группой больных РЖ.

Note. p_{1-2} — significant differences between the group of CAG patients and control group, p_{1-3} — significant differences between the group of patients with GC and control group, p_{2-3} — significant differences between the group of patients with CAG and the group of patients with GC.

Обсуждение

Таким образом, у больных ранним РЖ выявленные изменения, вероятно, связаны с инфицированием *H. pylori* и ее влиянием на слизистую оболочку желудка. Производя для своего метаболизма множество ферментов, микроорганизм запускает гистодеструктивные процессы в слизистой оболочке желудка, и тем самым доказывает свою вирулентность и канцерогенность. Патогенность *H. pylori* обусловлена ее низкой восприимчивостью к антибиотикотерапии [8, 18]. Неэффективный иммунный ответ сохраняет *H. pylori* в слизистой оболочке желудка.

При исследовании ПОЛ и факторов системы АОЗ у пациентов с ХАГ и РЖ было выявлено повышение уровня малонового диальдегида (MDA). У больных РЖ происходило снижение активности фермента каталазы (CAT). У больных ХАГ происходило снижение содержания глутатионпероксидазы (GPO). У больных ранним РЖ обнаруживалось увеличение активности фермента GPO относительно контрольной группы и больных ХАГ.

Предложенный коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к каталазе (SOD/CAT) был 4,25 у.е. и выше у больных ранним РЖ, что свидетельствует о высокой активности фермента супероксиддисмутазы и снижении активности фермента каталазы по мере прогрессирования заболевания. Оставшиеся в реакции супероксиддисмутазы пероксиды не инактивируются недостаточным количеством каталазы и оказывают токсическое и разрушительное действие на энтероциты слизистой оболочки желудка [5]. Коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO) показал значения 2,8 у.е. и ниже у больных ран-

ним РЖ, что указывает на высокую активность обоих ферментов: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Высокая активность глутатионпероксидазы, с одной стороны, вероятно, обусловлена нарастанием токсических проявлений опухоли, с другой стороны, ряд авторов отмечают высокую активность данного фермента при нарастании резистентности опухоли к химиотерапии [2, 3].

Заключение

Проведенное нами исследование показало значимость следующих параметров: максимальной интенсивности спонтанной ($I_{\text{спонт}}$) и индуцированной ХЛ ($I_{\text{индуц.}}$) нейтрофилов и моноцитов, показателей гранулоцитарного и моноцитарного фагоцитоза, малонового диальдегида (MDA), коэффициента отношения активности фермента супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/CAT), коэффициент отношения супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO) в диагностике раннего РЖ. Используя пороговые значения предложенных критериев в скрининге взрослого населения, можно сформировать группу высокого риска развития раннего РЖ и добиться снижения показателей смертности и инвалидизации населения Красноярского края, а также подобрать более персонализированную терапию для пациентов, находящихся в группе высокого риска развития раннего РЖ.

Проект «Разработка и внедрение программного комплекса скрининга и ранней диагностики РЖ по показателям иммунной, прооксидантной и антиоксидантной систем для снижения показателей смертности и инвалидизации населения» проведен при поддержке Красноярского краевого фонда науки.

Список литературы/References

1. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 3. С. 7–14. [Baranskaya E.K., Ivashkin V.T. Clinical spectrum of gastric precancerous pathology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2002, no. 3, pp. 7–14. (In Russ.)]
2. Борунов Е.В., Смирнова Л.П., Щепеткин И.А. Высокая активность антиоксидательных ферментов как фактор избегания контроля иммунной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989. Т. 4. С. 41–43. [Borunov E.V., Smirnova L.P., Shchetkin I.A. High activity of antioxidant enzymes as a factor in avoiding control of the immune system. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1989, vol. 4, pp. 41–43. (In Russ.)]
3. Ланкин В.З., Поляков В.М., Гуревич С.М. Метаболизм перекисей липидов и его регуляция в процессе роста трансплантируемых и индуцированных химическими канцерогенами злокачественных опухолей // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. М.: Наука, 1977. С. 93–103. [Lankin V.Z., Polyakov V.M., Gurevich S.M. Lipid peroxide metabolism and its regulation during the growth of transplanted and chemical carcinogen-induced malignant tumors. In: *Lipids: structure, biosynthesis, transformations and functions*. Moscow: Science, 1977, pp. 93–103. (In Russ.)]
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 3. С. 18–26. [Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. Epidemiology of stomach cancer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2002, vol. 3, pp. 18–26. (In Russ.)]

5. Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы). Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2016. № 4. С. 42–47. [Pushkina T.A., Tokayev E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as part of antioxidant therapy: state of the art and prospects (literature review). *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*, 2016, no. 4, pp. 42–47. (In Russ.)]
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета статистических программ Statistica. Москва: Медиа Сфера, 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the statistical software package Statistica. Moscow: Media Sphere, 2006. 312 p. (In Russ.)]
7. Allum W.H., Powell D.J., McConkey C.C., Fielding J.W. Gastric cancer: a 25 year review. *Brit. J. Surg.*, 1989, vol. 76, pp. 535–540. doi: 10.1002/bjs.1800760604
8. Castro-Fernandez M., Vargas-Romero J. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2009, vol. 101, no. 11, pp. 743–756. doi: 10.4321/s1130-01082009001100001
9. Choi M.G., Lee J.H., Park K.J., Yang H.K., Park J.G., Lee K.U., Choe K.J., Kim J.P. Chronological changes of clinicopathologic features in gastric cancer. *J. Korean. Surg. Soc.*, 1999, vol. 57, pp. 514–522.
10. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984, vol. 104, pp. 131–136.
11. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007, vol. 133, no. 2, pp. 659–672. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.026
12. Fuchs C., Mayer R. Gastric Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 333, no. 1, pp. 32–41. doi: 10.1056/NEJM199507063330107
13. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.*, 2007, vol. 57, no. 1, pp. 43–66. doi: 10.3322/canjclin.57.1.43
14. Karpel M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of the stomach. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 791–814.
15. Kato M., Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 42, no. 11, pp. 987–994. doi: 10.1093/jjco/hys151
16. Tsukuma H., Oshima A., Nakahara H., Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut*, 2000, vol. 47, no. 5, pp. 618–621. doi: 10.1136/gut.47.5.618
17. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., Taniyama K., Sasaki N., Schlemper R.J. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, no. 11, pp. 784–789. doi: 10.1056/NEJMoa001999
18. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2012, vol. 2012: 723183. doi: 10.1155/2012/723183
19. Yamagata H., Kiyohara Y., Aoyagi K., Kato I., Iwamoto H., Nakayama K., Shimizu H., Tanizaki Y., Arima H., Shinohara N., Kondo H., Matsumoto T., Fujishima M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population. *Arch. Intern. Med.*, 2000, vol. 160, no. 13, pp. 1962–1968. doi: 10.1001/archinte.160.13.196

Авторы:

Смирнова О.В., д.м.н., доцент, зав. лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Цуканов В.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Синяков А.А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Елманова Н.Г., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Москаленко О.Л., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Овчаренко Е.С., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Tsukanov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, Clinical Department of Adults and Children Digestive System Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Sinyakov A.A., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Elmanova N.G., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Moskalenko O.L., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Ovcharenko E.S., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.