

ОСОБЕННОСТИ ХАРАКТЕРА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И РАКОМ ЖЕЛУДКА

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

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Резюме. Хронический атрофический гастрит и рак желудка – звенья одного патогенетического процесса. Вероятность развития рака желудка прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка. Роль иммунной системы в трансформации предраковых заболеваний в рак неоспорима. При развитии злокачественного заболевания изменения в системах перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты становятся значимыми и способствуют прогрессированию опухоли и развитию метастазов. Одномоментное изучение процессов липопероксидации и показателей антиоксидантной защиты с активностью фагоцитов позволит оценить вклад каждого из процессов в развитии хронического атрофического гастрита и рака желудка.

Цель исследования – изучение корреляционной зависимости между показателями перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка. Обследовано 40 больных с хроническим гастритом, 22 пациента с хроническим атрофическим гастритом и 40 больных с раком желудка. Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста. Оценка спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода нейтрофилами и моноцитами осуществлялась хемилюминесцентным анализом. Параметры перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрическими методами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения показателей определялась с помощью метода Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лилieforsa). Количественные показатели, учитывая нор-

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (923) 228-06-62.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Smirnova Olga V.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznyak str., 3g.
Phone: 7 (923) 228-06-62.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, В.В. Цуканов, А.А. Синяков,
О.Л. Москаленко, Н.Г. Елманова, Е.С. Овчаренко
«Особенности характера корреляционных взаимосвязей
показателей перекисного окисления липидов –
антиоксидантной защиты и иммунной регуляции
у больных хроническим атрофическим гастритом
и раком желудка» // Медицинская иммунология, 2020.
Т. 22, № 5. С. 897-906.
doi: 10.15789/1563-0625-TRB-2032

© Смирнова О.В. и соавт., 2020

For citation:

O.V. Smirnova, V.V. Tsukanov, A.A. Sinyakov,
O.L. Moskalenko, N.G. Elmanova, E.S. Ovcharenko
“Typical relationships between the indexes of lipid peroxidation/
antioxidant protection and immune regulation in the patients
with chronic atrophic gastritis and stomach cancer”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 5, pp. 897-906.
doi: 10.15789/1563-0625-TRB-2032

DOI: 10.15789/1563-0625-TRB-2032

мальное распределение, описывались с использованием медианы (Me) и интерквартильного разброса ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$). Для изучения статистической значимости различий между количественными признаками представленных групп применяли критерий Манна–Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Пирсону (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Корреляционный анализ показал, что у больных с хроническим атрофическим гастритом нарастает, а у больных с раком желудка снижается количество положительных связей, сила корреляционной зависимости и появляются новые взаимосвязи между показателями хемилюминесцентной активности нейтрофилов и моноцитов в спонтанном и индуцированном состоянии и параметрами малонового диальдегида, активностью ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. При хроническом атрофическом гастрите и раке желудка установлены особенности корреляционной картины взаимосвязей между показателями перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и активностью нейтрофилов и моноцитов.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, рак желудка, корреляция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хемилюминесценция, нейтрофилы, моноциты

TYPICAL RELATIONSHIPS BETWEEN THE INDEXES OF LIPID PEROXIDATION/ANTIOXIDANT PROTECTION AND IMMUNE REGULATION IN THE PATIENTS WITH CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS AND STOMACH CANCER

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

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

Abstract. Chronic atrophic gastritis and gastric cancer represent distinct steps of one pathogenic process. The risk of developing cancer of the stomach is directly proportional to the degree of atrophic changes simultaneously detected in antral segment and in the body of the stomach. The role of immune system in transformation of precancerous diseases into cancer is beyond doubt. During development of the malignant disease, the changes in lipid peroxidation systems – antioxidant defense become significant and contribute to the progression of the tumor and the development of metastases. A simultaneous study of lipid peroxidation and antioxidant defense indices along with phagocytic activity will allow us to evaluate relative contribution of these processes to development of chronic atrophic gastritis and gastric cancer. Purpose of the present study was to assess correlations between the lipid peroxidation indices, i.e. antioxidant protection, and chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes and monocytes in chronic atrophic gastritis and gastric cancer. Forty patients with chronic gastritis, 22 patients with chronic atrophic gastritis and 40 patients with gastric cancer were examined. The control group consisted of 50 practically healthy age-matched volunteers. Evaluation of spontaneous and induced production of reactive oxygen species by neutrophils and monocytes was carried out by chemiluminescent analysis. The parameters of lipid peroxidation/ antioxidant protection were determined by spectrophotometric methods. Statistical data processing was carried out using the Statistica v. 8.0 program (StatSoft Inc., USA). The normal distribution of indices was tested using the Kolmogorov–Smirnov method (adjusted by Lillefors). Quantitative indicators, given the normal distribution, were described using the median (Me) and interquartile scatter ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$). To study statistical significance of differences between quantitative characteristics, the Mann–Whitney test was used. To study strength of relationships of these indicators, the Pearson rank correlation coefficient (r) was calculated. The critical significance level (p) when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05. Correlation analysis showed that the weight of positive correlations increases in patients with chronic atrophic gastritis, and it decreases in patients with gastric cancer, the strength of the correlation dependence and new relationships appear between chemiluminescent activity of neutrophils and

monocytes in a spontaneous and induced state, and the amounts of malonic dialdehyde, enzyme activities of superoxide dismutase and catalase. In chronic atrophic gastritis and gastric cancer we have established the features of correlation patterns between lipid peroxidation/antioxidant protection indices, and activity of neutrophils and monocytes.

Keywords: chronic atrophic gastritis, gastric cancer, correlation, lipid peroxidation, antioxidant defense, chemiluminescence, neutrophils, monocytes

Введение

В настоящее время в развитых странах мира имеется устойчивая тенденция к снижению заболеваемости раком желудка. Например, в таких странах, как США среди причин смерти от злокачественных новообразований рак желудка находится на тринадцатом месте. Однако в развивающихся странах рак желудка продолжает лидировать, занимая второе место среди причин летальности от онкологических заболеваний. В России показатели заболеваемости одни из самых высоких в мире, так заболеваемость раком желудка на 100 000 населения среди мужчин составляет 39, среди женщин – 18, для сравнения в США среди мужчин – 5, среди женщин – 2. Самые высокие показатели смертности зарегистрированы в Киргизии, России, Японии, низкие – в Европе, США. Так смертность от рака желудка на 100 000 населения в России составляет среди мужчин – 36, среди женщин – 15, а в Японии среди мужчин – 31, среди женщин – 14 [1, 2, 3, 4, 5]. Согласно статистическим данным, рак желудка ежегодно способствует гибели 10% женщин и 12% мужчин среди всех умерших от злокачественных опухолей. Рак желудка имеет низкие показатели выживаемости: в среднем в мире прогнозы пятилетней выживаемости равны 10-20%, максимальный показатель зарегистрирован в Японии – 53%, в Европе – 18%, в США – 21%. Такая тенденция обусловлена поздней диагностикой рака желудка, показатели выживаемости напрямую коррелируют со стадией заболевания. Для рака желудка характерна более частая частота встречаемости в регионах Восточной Сибири. В Сибирском Федеральном округе из 12 территориальных образований Красноярск и Красноярский край по показателям заболеваемости злокачественными опухолями занимает 6-7-е место, а рак желудка вышел на 5-е место (6,3%) среди новообразований. В целом отмечается незначительное снижение общей заболеваемости раком желудка в регионе. Основное количество первичных больных с раком желудка – трудоспособные лица 55-60 лет. Провоцирующим фактором появления рака желудка являются атрофические изменения его слизистой оболочки. Метаплазия и дисплазия антрального отдела и тела желудка повышают вероятность развития злокачественного

заболевания. Таким образом, во всем мире проблема возникновения, прогрессирования рака желудка не решена. Иммунная система пациента активно борется при появлении опухолевого фактора. Роль врожденных клеток иммунной системы (нейтрофилов и моноцитов) в фагоцитозе антигенных детерминант регулирует весь иммунный ответ. С другой стороны, в прогрессировании злокачественного заболевания и развитии метастазов участвуют системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Дисбаланс в сторону ПОЛ приводит к усилению процессов липопероксидации в мембранах клеток иммунной системы, способствуя их апоптозу, незавершенному фагоцитозу и разрастанию опухоли.

В связи с этим **целью нашего исследования** была оценка корреляционных взаимосвязей показателей ПОЛ-АОЗ и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка [15, 16, 17, 18, 19].

Материалы и методы

Дизайн исследования включал следующие группы: 40 больных с хроническим гастритом (ХГ), 22 пациента с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 40 больных с раком желудка (РЖ) и 50 практически здоровых добровольцев (без гастроэнтерологического анамнеза и изменений слизистой оболочки желудка по результатам фиброэзофагогастроуденоскопии) – контрольная группа. Всем больным, жителям Восточной Сибири, проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. В исследовании принимали участие лица молодого, среднего и пожилого возраста (по классификации ВОЗ). Все изучаемые группы больных и практически здоровых лиц были сопоставимы по полу и возрасту.

Использовали хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами для изучения их активности.

Оценивались следующие показатели: в спонтанном и зимозан-индуцированном состояниях временной интервал достижения максимальной интенсивности хемилюминесценции (Т),

значение максимальной величины свечения (I_{max}), общее количество активных форм кислорода, выраженных в виде площади под хемилюминесцентной кривой (S). В эксперименте хемилюминесценция усиливалась люминолом. Под индексом активации понимали отношение S индуцированной к S спонтанной.

Показатель ПОЛ (малоновый диальдегид – MDA) и факторы АОЗ (супероксиддисмутаза – SOD, каталаза – CAT, глутатион-S-трансфераза – GST, глутатионпероксидаза – GPO, церулоплазмин – CP) оценивали в плазме крови, используя спектрофотометрические подходы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения показателей определялась с помощью метода Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лилефорса). Количественные показатели, учитывая нормальное распределение, описывались с использованием медианы (Me) и интерквартильного разброса ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для изучения статистической значимости различий между количественными признаками представленных групп применяли критерий Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Пирсону (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

У больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом выявляется повышение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, доказанные увеличением всех изучаемых показателей по сравнению с контрольной группой [13].

При хроническом атрофическом гастрите (с выраженной степенью атрофии слизистой оболочки желудка) обнаруживается максимальная хемилюминесцентная активность фагоцитов в спонтанном и индуцированном состояниях, которая проявляется в виде увеличения показателей максимальной интенсивности свечения, временного интервала достижения максимальной интенсивности, общего количества активных форм кислорода в спонтанном и индуцированном состояниях и отношения S индуц. к S спонт. по сравнению с контрольной группой.

У больных раком желудка снижается активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, при этом наибольшее количество и самые значимые изменения показателей хемилюминесцентной активности НГ и моноцитов выявлялись у больных раком желудка IV стадии. Не было выявлено статистически значимых различий в хе-

милюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при хроническом гастрите, хроническом атрофическом гастрите и раке желудка в зависимости от пола и возраста обследуемых лиц.

Были выявлены следующие изменения показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных с заболеваниями желудка [11]. У больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом в плазме крови выявлено увеличение малонового диальдегида, активности супероксиддисмутаза, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы по сравнению с контрольной группой, кроме того, при ХАГ выявлялось повышение концентрации глутатион – S трансферазы по сравнению с больными ХГ. Таким образом, у больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом в плазме крови преобладают прооксидантные процессы, высокая активность антиоксидантных ферментов не может нивелировать действие большого количества активных форм кислорода, в результате уровень малонового диальдегида в 3,5 раза превышает контрольные значения в плазме крови. Не было выявлено статистически значимых отличий в показателях ПОЛ-АОЗ в плазме крови у больных хроническим атрофическим гастритом в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка, в целом, несмотря на выраженную активацию ферментативного звена антиоксидантной системы, процессы липопероксидации в организме преобладают. Вероятно, окислительный стресс запускает деструкционные процессы в слизистой оболочки желудка и способствует прогрессированию атрофических изменений.

При изучении показателей прооксидантной и антиоксидантной систем у больных ХГ в возрасте 18-44 года (молодой возраст по классификации ВОЗ) в зависимости от пола получили следующие результаты. Содержание малонового диальдегида у женщин увеличивалось по сравнению с мужчинами идентичного возраста. Активность супероксиддисмутаза у женщин снижалась, а глутатион-S-трансферазы повышалась по сравнению с группой мужчин.

Содержание малонового диальдегида женщин с ХГ в возрасте 45-59 лет (средний возраст по классификации ВОЗ) повышалось по сравнению с группой мужчин аналогичного возраста. Активности каталазы и глутатионпероксидазы женщин снижались по сравнению с соответствующей группой мужчин.

У мужчин и женщин с ХГ в возрасте 60-74 лет (пожилой возраст по классификации ВОЗ) статистически значимых отличий параметров про-

оксидантной и антиоксидантной систем в плазме найдено не было.

При изучении показателей прооксидантной и антиоксидантной систем мужчин с ХГ в зависимости от возраста, получили следующие результаты. Единственный показатель – активность глутатионпероксидазы в группе мужчин в возрасте 45–59 лет была выше, по сравнению с мужчинами в возрасте от 18–44 года.

Содержание малонового диальдегида женщин с ХГ повышалось в возрасте 45–59 и 60–74 лет по сравнению с женщинами в возрасте 18–44 года.

Активность глутатион-S-трансферазы понижалась в группе женщин 60–74 лет по сравнению с женщинами в возрасте от 45–59 лет и повышалась в группе женщин 45–59 лет относительно женщин в возрасте от 18–44 лет. Активность супероксиддисмутазы увеличивалась в группе женщин в возрасте 60–74 лет по сравнению со всеми исследуемыми группами женщин.

В группе больных с хроническим атрофическим гастритом статистически значимых различий показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови в зависимости от пола и возраста выявлено не было.

При изучении параметров прооксидантной и антиоксидантной систем у больных с раком желудка нами были сформированы следующие группы: мужчины и женщины в возрасте 45–59 лет и 60–74 года. Содержание малонового диальдегида увеличивалось у женщин в возрасте 45–59 лет по сравнению с группой мужчин аналогичного возраста. Не было выявлено статистически значимых различий показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме больных с раком желудка в возрасте 60–74 в зависимости от пола [12].

Таким образом, у всех больных изучаемых групп происходят однонаправленные изменения в про- и антиоксидантной системе в плазме крови, преобладают процессы липопероксидации. Обнаружено, что окислительный стресс, вероятно, способствует увеличению гистодеструктивных изменений в слизистой оболочки желудка, содействуя прогрессированию патологического процесса и его выраженности. Были выявлены статистически значимые отличия параметров про- и антиоксидантной систем у пациентов хроническим гастритом и раком желудка в зависимости от пола и возраста.

У всех больных РЖ независимо от стадии в плазме крови диагностировался окислительный стресс в виде многократного повышения уровня малонового диальдегида. Активация ферментативного звена антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и каталазы), глутатионового звена (глутатион-S-трансферазы и глутатионпе-

роксидазы), антиоксидантного белка (церулоплазмина) не компенсируют его проявления, поэтому доминирующие процессы липопероксидации, вероятно, только способствуют прогрессированию злокачественного заболевания.

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в контрольной группе, больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка был проведен корреляционный анализ.

Проведенное исследование показало наличие в контрольной группе 5 положительных статистически значимых корреляционных связей, в группе больных ХАГ – 8 положительных, в группе больных РЖ – 4 положительных.

В контрольной группе было установлено 5 зависимостей: положительные корреляционные связи между I_{max} при спонтанной ХЛ нейтрофильных гранулоцитов и MDA ($r = 0,82$; $p = 0,03$), S_{max} при спонтанной ХЛ моноцитов и MDA ($r = 0,73$; $p = 0,013$), S_{max} при индуцированной ХЛ НГ и MDA ($r = 0,71$; $p = 0,04$), I_{max} при индуцированной ХЛ НГ и SOD ($r = 0,72$; $p = 0,03$), I_{max} при индуцированной ХЛ моноцитов и CP ($r = 0,84$; $p = 0,003$) (табл. 1). Данные связи являются закономерными, логичными и свидетельствуют о влиянии хемилюминесцентной активности НГ и моноцитов на количество образованных ими активных форм кислорода, о закономерностях между влиянием активных форм кислорода на показатели окислительного стресса, активность фермента антиоксидантной защиты и антиоксидантного белка.

В группе больных ХАГ происходит увеличение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между I_{max} при спонтанной ХЛ нейтрофильных гранулоцитов и MDA ($r = 0,62$; $p = 0,004$), между I_{max} при спонтанной ХЛ моноцитов и MDA ($r = 0,91$; $p = 0,003$), I_{max} при индуцированной ХЛ НГ и SOD ($r = 0,82$; $p = 0,005$), I_{max} при индуцированной ХЛ моноцитов и SOD ($r = 0,72$; $p = 0,001$), S_{max} при индуцированной ХЛ НГ и CAT ($r = 0,64$; $p = 0,002$), S_{max} при индуцированной ХЛ моноцитов и CAT ($r = 0,58$; $p = 0,01$), I_{max} при индуцированной ХЛ НГ и MDA ($r = 0,54$; $p = 0,03$), I_{max} при индуцированной ХЛ НГ и CAT ($r = 0,57$; $p = 0,002$) (табл. 2). Данные закономерности указывают, что в условиях хронического атрофического гастрита происходит активация клеток иммунной защиты (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов), а патогенетические особенности самого заболевания (инфицирование *H. pylori*, развитие атрофии и других диспластических процессов в слизистой оболочки желудка) способствуют развитию окислительного стресса, который, вероятно, усугубляет течение заболевания.

ТАБЛИЦА 1. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

TABLE 1. CORRELATION RELATIONS OF LIPID PEROXIDATION INDICATORS – ANTIOXIDANT PROTECTION AND IMMUNE REGULATION IN THE CONTROL GROUP

Иммунологический показатель Immunological indicator	Показатель ПОЛ-АОЗ Indicator lipid peroxidation – antioxidant protection	r	p
Imax при спонтанной ХЛ НГ Imax with spontaneous CL NG	MDA	0,82	0,03
Smax при спонтанной ХЛ моноцитов Smax in spontaneous CL monocytes	MDA	0,73	0,013
Smax при индуцированной ХЛ НГ Smax with induced CL NG	MDA	0,71	0,04
Imax при индуцированной ХЛ НГ Imax with induced CL NG	SOD	0,72	0,03
Imax при индуцированной ХЛ моноцитов Imax in induced CL monocytes	CP	0,84	0,003

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

TABLE 2. CORRELATION RELATIONS OF LIPID PEROXIDATION INDICATORS – ANTIOXIDANT PROTECTION AND IMMUNE REGULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Иммунологический показатель Immunological indicator	Показатель ПОЛ-АОЗ Indicator lipid peroxidation – antioxidant protection	r	p
Imax при спонтанной ХЛ НГ Imax with spontaneous CL NG	MDA	0,62	0,004
Imax при спонтанной ХЛ моноцитов Imax in spontaneous CL monocytes	MDA	0,91	0,003
Imax при индуцированной ХЛ НГ Imax with induced CL NG	SOD	0,82	0,005
Imax при индуцированной ХЛ моноцитов Imax in induced CL monocytes	SOD	0,72	0,001
Smax при индуцированной ХЛ НГ Smax with induced CL NG	CAT	0,64	0,002
Smax при индуцированной ХЛ моноцитов Smax induced by CL monocytes	CAT	0,58	0,01
Imax при индуцированной ХЛ НГ Imax with induced CL NG	MDA	0,54	0,03
Imax при индуцированной ХЛ НГ Imax with induced CL NG	CAT	0,57	0,002

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

TABLE 3. CORRELATION RELATIONS OF LIPID PEROXIDATION OXIDATION – ANTIOXIDANT PROTECTION AND IMMUNE REGULATION IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Иммунологический показатель Immunological indicator	Показатель ПОЛ-АОЗ Indicator lipid peroxidation – antioxidant protection	r	p
Imax при спонтанной ХЛ НГ Imax with spontaneous CL NG	MDA	0,68	0,03
Imax при спонтанной ХЛ моноцитов Imax in spontaneous CL monocytes	MDA	0,43	0,014
Imax при индуцированной ХЛ НГ Imax with induced CL NG	MDA	0,55	0,05
Imax при спонтанной ХЛ моноцитов Imax in spontaneous CL monocytes	SOD	0,81	0,03

В группе больных раком желудка происходит уменьшение количества связей, выявляются положительные корреляционные зависимости между Imax при спонтанной ХЛ НГ и MDA ($r = 0,68$; $p = 0,03$), Imax при спонтанной ХЛ моноцитов и MDA ($r = 0,43$; $p = 0,014$), Imax при индуцированной ХЛ НГ и MDA ($r = 0,55$; $p = 0,05$), Imax при спонтанной ХЛ моноцитов и SOD ($r = 0,81$; $p = 0,03$) (табл. 3). Выявленные взаимодействия закономерны, так как направлены на элиминацию опухоли и предотвращение деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило, что при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка выявляются выраженные нарушения в иммунной, прооксидантной и антиоксидантной системах. При ХАГ выявляется активация неспецифического звена иммунитета, повышение активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, доказанная увеличением показателей максимальной интенсивности, временного интервала достижения максимальной интенсивности и общим количеством активных форм кислорода при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, при этом хемилюминесцентная активность НГ выше, чем у моноцитов. Активация иммунитета при предраковом состоянии желудка направлена на уничтожение *H. pylori*-инфекции и выраженных атрофических изменений СОЖ. Чем более выражена атрофия СОЖ при ХАГ, тем выше значения показателей. При раке желудка выявляется противоположная картина, сниже-

ние активности неспецифического звена, угнетение функции НГ и моноцитов, проявляющиеся снижением максимальной интенсивности при увеличении времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Если предположить, что данные патологические процессы взаимосвязаны, что ХАГ может трансформироваться в РЖ, то на стадии ХАГ выявляется напряжение, а при РЖ – истощение внутренних резервов клеток иммунной системы. Это подтверждается увеличением корреляционных связей при ХАГ и уменьшением их при РЖ. Не исключено, что изменениям в иммунной системе способствует окислительный стресс в плазме крови, проявляющийся в виде увеличения малонового диальдегида, при ХАГ – в 5 раз, при РЖ I стадии – в 50 раз, при РЖ IV стадии – в 90 раз от контроля. При ХАГ происходит активация ферментативного звена АОЗ для компенсации увеличенных показателей MDA. С другой стороны, при РЖ снижается активность ведущего фермента АОЗ – супероксиддисмутазы и фермента в борьбе с интоксикацией – глутатионпероксидазы, компенсаторно повышается антиоксидантный белок – церулоплазмин. Наибольшее количество изменений во всех изучаемых системах выявляется при РЖ IV стадии, при РЖ женщин в возрасте 45-59 лет, так как в этот период гормональная перестройка организма дополнительно влияет на процессы ПОЛ-АОЗ. Результаты нашего исследования согласуются с современными представлениями о канцерогенезе, где хронический атрофический гастрит и рак желудка – звенья одного патогенетического каскада Correa [4, 5, 16]. Проведенное исследование подтвердило,

что при всех изучаемых заболеваниях желудка действует перманентный окислительный стресс, на который на стадии хронического гастрита и хронического атрофического гастрита организм реагирует усилением активности ферментов антиоксидантной системы, усилением активности нейтрофилов и моноцитов, а на стадии рака желудка — компенсаторные возможности больного организма ослабевают, функция нейтрофилов и моноцитов снижается. Следовательно, выявление больных с хроническим атрофическим гастритом и раком желудка на ранних стадиях (I-II)

и проведенное лечение поможет прервать патогенетический каскад изменений, возникающий при данных патологических состояниях.

Благодарности

Проект «Разработка и внедрение программно-го комплекса скрининга и ранней диагностики рака желудка 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. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Сучасна гастроентерологія, 2013. № 1 (69). С. 72-79. [Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Chronic gastritis: a modern view of the old problem. *Suchasna gastroenterologiya = Modern Gastroenterology*, 2013, no. 1 (69), pp. 72-79. (In Russ.)]
2. Вернигородский С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп // Клиническая и экспериментальная морфология, 2014. № 1 (9). С. 4-7. [Vernigorodsky S.V. Features of structural changes in the gastric mucosa in chronic gastritis in individuals of different age groups. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology*, 2014, no. 1 (9), pp. 4-7. (In Russ.)]
3. Волкова Н.Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор) // Русский медицинский журнал, 2013. Т. 21, № 31. С. 1617-1620. [Volkova N.N. Risk factors for the development of chronic atrophic gastritis (literature review). *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2013, Vol. 21, no. 31, pp. 1617-1620. (In Russ.)]
4. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2008. Т. 18, № 6. С. 22-27. [Denisov N.L., Ivashkin V.T., Lobzin Yu.V. Chronic gastritis from the perspective of the interaction of immune, infectious and morphological factors. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 2008, Vol. 18, no. 6, pp. 22-27. (In Russ.)]
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л., Хомерики С.Г., Машарова А.А., Бордин Д.С., Касьяненко В.И., Дубцова Е.А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010. № 2. С. 3-7. [Lazebnik L.B., Vasiliev Yu.V., Scherbakov P.L., Khomeriki S.G., Masharova A.A., Bordin D.S., Kasyanenko V.I., Dubtsova E.A. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2010, no. 2, pp. 3-7. (In Russ.)]
6. Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименок М.П., Гаас Е.Н. Онкологическая заболеваемость в Красноярском крае // Российский онкологический журнал, 2016. № 21 (1-2). С. 76-80. [Modestov A.A., Safontsev I.P., Zukov R.A., Slepov E.V., Klimentok M.P., Gaas E.N. Oncological incidence in the Krasnoyarsk Territory. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncology Journal*, 2016, no. 21 (1-2), pp. 76-80. (In Russ.)]
7. Павлович И.М., Гордиенко А.В., Бацков С.С., Лавренчук Д.В. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, 2013. № 2. С. 32-35. [Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Butskov S.S., Lavrenchuk D.V. The effect of *Helicobacter pylori* on the morphological state of the gastric mucosa in chronic gastritis. *Mediko-biologicheskie i sotsialno-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2013, no. 2, pp. 32-35. (In Russ.)]
8. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В // Поликлиника, 2012. № 1.1. С. 102-106. [Skvortsov V.V., Skvortsova E.M. Actual issues of diagnosis and treatment of antral gastritis type B. *Poliklinika = Clinic*, 2012, no. 1.1, pp. 102-106. (In Russ.)]
9. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолойкозом // Сибирский онкологический журнал, 2007. № 3. С. 16-22. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Features of clinical manifestations and immunopathogenesis characteristics of patients with chronic myelogenous leukemia. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Oncology Journal*, 2007, no. 3, pp. 16-22. (In Russ.)]

10. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза // *Современные проблемы науки и образования*, 2015. № 4. С. 425. [Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Elmanova N.G. Features of cytokine regulation in patients with obstructive jaundice of various genesis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 4, p. 425. (In Russ.)]
11. Смирнова О., Цуканов В., Синяков А., Москаленко О., Елманова Н., Овчаренко Е., Титова Н. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* // *Врач*, 2019. Т. 30, № 11. С. 41-45. [Smirnova O., Tsukanov V., Sinyakov A., Moskalenko O., Elmanova N., Ovcharenko E., Titova N. Indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Vrach = Doctor*, 2019, Vol. 30, no. 11, pp. 41-45. (In Russ.)]
12. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Модестов А.А., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Титова Н.М. Промежуточная оценка результатов клинического исследования закономерностей изменений процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при раке желудка // *Фарматека*, 2019. Т. 26, № 12. С. 50-55. [Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Modestov A.A., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Titova N.M. An intermediate assessment of the results of a clinical study of the patterns of changes in lipid peroxidation processes – antioxidant protection in gastric cancer. *Farmateka = Farmateka*, 2019, Vol. 26, no. 12, pp. 50-55. (In Russ.)]
13. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Каспарова И.Э. Показатели хемилуминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов при *Helicobacter pylori*, ассоциированном раке желудка // *Сибирский журнал естественных наук и сельского хозяйства*, 2019. Т. 11, № 2. С. 139-154. [Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Kasparova I.E. Indicators of the chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in *Helicobacter pylori* associated gastric cancer. *Sibirskiy zhurnal estestvennykh nauk i selskogo khozyaystva = Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019, Vol. 11, no. 2, pp. 139-154. (In Russ.)]
14. Степанов Ю.М., Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предракowych изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом // *Гастроэнтерология*, 2013. № 4 (50). С. 23-33. [Stepanov Yu.M., Simonova E.V. Increasing the information content of endoscopic diagnosis of precancerous changes and gastric cancer in patients with atrophic gastritis. *Gastroenterologiya = Gastroenterology*, 2013, no. 4 (50), pp. 23-33. (In Russ.)]
15. Adamu M.A., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow up of a population based cohort study. *Int. J. Cancer*, 2011, Vol. 128, pp. 1652-1658.
16. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2013. Vol. 42, no. 2, pp. 211-217.
17. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*, 2015, Vol. 148, no. 4, pp. 719-731.
18. Watari J., Chen N., Amenta P.S., Fukui H. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J. Gastroenterol.*, 2014. Vol. 20, no. 18, pp. 5461-5473.
19. Yoshida T., Kato J., Inoue I., Yoshimura N., Deguchi H., Mukoubayashi C., Oka M., Watanabe M., Enomoto S., Niwa T., Maekita T., Iguchi M., Tamai H., Utsunomiya H., Yamamichi N., Fujishiro M., Iwane M., Takeshita T., Ushijima T., Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int. J. Cancer*, 2014, Vol. 134, no. 6, pp. 1445-1457.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Цуканов В.В. — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Authors:

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

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

Синяков А.А. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Москаленко О.Л. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Елманова Н.Г. — младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Овчаренко Е.С. — младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

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

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

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

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

Поступила 20.04.2020
Отправлена на доработку 30.04.2020
Принята к печати 01.05.2020

Received 20.04.2020
Revision received 30.04.2020
Accepted 01.05.2020