

Наталья Николаевна ПАВЛОВА –

врач-эндоскопист

Тюменского гастроэнтерологического центра

УДК 616.33

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКА ЖЕЛУДКА

АННОТАЦИЯ. С целью изучения клинико-биохимических аспектов патогенеза предрака и рака желудка (РЖ) произведен ретроспективный анализ 588 амбулаторных карт и историй болезни больных раком желудка и обследовано 114 человек с предраком (и раком) желудка, у которых изучен биохимический состав желудочной слизи. Хемилюминиметрическим методом определена ее АОА и АРА. Выявлена высокая частота при РЖ атрофии желез (98%), кишечной метаплазии (86,9%), особенно неполного типа, и выраженной дисплазии эпителия СОЖ в 68,3% случаев. Эти изменения наблюдались в наиболее часто встречающемся клинико-морфологическом варианте: хронического атрофически-гиперпластического гастрита в 73%, при ЯБЖ в 14,9%. Связь морфологических изменений при предраковых нозологиях, ведущих к РЖ, объединяет данные клинические формы в единый патогенетический процесс, подтверждением которого послужили различные гомеостатические нарушения, рассматриваемые на клеточном уровне СОЖ через биохимические изменения структурно-функционального состава желудочной слизи. Выявлена однонаправленная динамика биохимических изменений структурных Гп и внесруктурных компонентов желудочной слизи от ХГ (хронического гастрита) до рака желудка с преобладанием значительных изменений уровней антиоксидантной и антирадикальной активности. Ключевые слова: желудок, желудочная слизь, дисплазия, кишечная метаплазия, рак, предрак, антиоксидантная активность, антирадикальная активность, хронический атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка.

With the purpose of study of clinicobiochemical aspects of stomach precancer's and cancer's patogenesis the retrospective analysis of 588 out-patient cards and histories of illness of the patients by stomach precancer and cancer is made. 114 men with stomach precancer and cancer at which studied the biochemical structure of gastric mucus are surveyed. A chemiluminescent technique was applied to determine antiradical and antioxidant activity (APA, AOA). The high frequency is revealed at pareantal cells (98%), intestinal metaplasia (86,9%), especially incomplete type, and expressed dysplasia of epitalya of mucosa gastric in 68,3 % of cases. These changes were observed in most frequently meeting clinicomorphological variant: chronic atrofic giperplastic gastric in 73 %, at ulcus gastric in 14,9 %. The connection of morphological changes at precancer nozologs, conducting to a stomach canser, unites the given clinical forms in uniform of patogenesis process, which confirmation have served various gomeostatic infringements considering on cells level of mucosa gastric is examined through biochemical changes of structurally functional structure of gastric mucus. Unidirectional dynamics changes of biochemical changes structural glycoproteins and out of structure components of gastric mucus (from chronic gastric up to stomach cancer) with prevalence of significant changes of antioxidant and antiradical activity's levels is revealed. Key words: a stomach, gastric mucus, dysplasia, intestinal metaplasia, cancer, precancer, antioxidant activity, antiradical activity, chronic atrofic gastric, ulcus gastric of a stomach.

Рак желудка является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, занимая второе место в структуре заболеваемости мужчин (14,7%) и третье – в структуре заболеваемости женщин (10,8%) в России [1] и являясь причиной по меньшей мере 750 тыс. случаев смерти в год во всем мире [2]. В Тюменской области показатель заболеваемости раком желудка (РЖ) за последние десять лет повысился от 20,3 до 21,9 на 100.000 населения [3]. Характерны значительные колебания уровня заболеваемости в различных странах мира и отдельно взятых регионах, особенно велики различия в частоте выявления начальных форм (около 50% в Японии, от 10 до 20% в странах Европы, 8–26% в США [1] и РФ 18,1% [3]. По Тюменской области этот показатель составил 21,4% (2001).

Сегодня в нашей стране профилактическая обстановка в первую очередь зависит от принятых организационных форм обследования населения, внедрения в широкую практику эндоскопического метода, возможности квалифицированного морфологического исследования прицельно взятого материала в сочетании с другими современными диагностическими методиками. При этом немаловажную роль играют наши представления о структуре и значимости клинических и морфологических предшественников РЖ, или о предраке желудка

Эти меняющиеся по мере накопления данных представления являются и в настоящее время предметом пристального внимания. Основными предраковыми заболеваниями принято считать хронический гастрит, полипы и хроническую язву желудка. Понятие о предраковых изменениях было сформулировано Т. Nagayo. Под предраковыми состояниями при этом подразумевали заболевания желудка, приводящие к раку, под предраковыми изменениями – морфологические изменения состояния СОЖ, предшествующие малигнизации. По сложившимся представлениям, термин «дисплазия», определенная как неоплазия (Венская классификация 2000), стал синонимом предрака (рекомендации Международного координационного комитета ВОЗ по гистологической классификации предраковых заболеваний желудка, 1978 г.).

Желудочный канцерогенез в настоящее время принято рассматривать как результат длительного многоступенчатого и многофакториального процесса, при котором рассматривается нормальная функция клеток вследствие изменения микроокружения. Действие любого канцерогена в организме определяется характером его влияния на соответствующую мишень. Такой «мишенью» в желудке является генеративная зона СОЖ, где происходит клеточная репликация [4], нарушающаяся при предраковых состояниях, реагируя не только морфофункциональными изменениями СОЖ, но и опосредованным изменением биохимического состава желудочной слизи, соответствующим конкретной нозологии. При этом повреждение защитного слизистого барьера может быть первым шагом в развитии предраковых заболеваний и РЖ [5], а его биохимические изменения возможным дополнительным маркером этих патологических процессов.

В литературе наименее освещенным остается вопрос о роли желудочной слизи в патогенезе предраковых заболеваний. Отмечается, что изучение состава гликопротеинов и олигосахаридов желудочной слизи в настоящее время считается важным для понимания патогенеза целого ряда заболеваний, прежде всего, злокачественных опухолей и язвенных дефектов. А по степени выраженности изменений в структурно-функциональном состоянии желудочной слизи можно судить о влиянии патогенетических факторов агрессии на функциональное состояние пищеварительной системы [5]. В то же время антиоксидантная и антирадикальная активность желудочной слизи исследованы недостаточно, хотя подобные исследования перспективны в плане изучения влияния внеклеточных антиоксидантов на канцерогенез в слизистой оболочке желудка [6].

В связи с этим является актуальной оценка особенностей биохимической структуры гликопротеинов и внеструктурных компонентов желудочной слизи в норме и при предраковых заболеваниях, что поможет оценить адекватное взаимоотношение в системе СОЖ – желудочная слизь.

Материалы и методы исследования

Для изучения клинико-морфологических характеристик фоновых заболеваний и формирования клинико-патогенетической модели в методологии образования групп риска и возможного генеза рака желудка произведен ретроспективный анализ 588 амбулаторных карт поликлиник города Тюмени и архивных историй болезни онкологического диспансера больных раком желудка. Обследовано 114 человек, находившихся на амбулаторном лечении в Тюменском гастроэнтерологическом центре за период с 1999 по 2003 гг. В зависимости от нозологической формы заболевания, возраста, степени дисплазии и наличия метаплазии слизистой оболочки пациенты распределены на четыре исследуемые группы, в том числе: 36 больных хроническим атрофически-гиперпластическим и полиповидным гастритом в возрасте от 48 до 56 лет и 33 больных язвенной болезнью желудка с дисплазией эпителия II-III степени и (или) кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка от 46 до 56 лет; 30 больных раком желудка, из них 6 больных с ранним раком желудка ($T_1N_0M_0$) и 24 со стадией заболевания $T_3N_{0-2}M_0$. В возрасте от 45 до 65 лет. Из них 84 (78,3%) мужчины и 29 (21,6%) женщин. Всем пациентам исследовали сыворотку крови для определения уровня гликемии и общей антиоксидантной и антирадикальной активности. Во время эзофагогастродуоденоскопии проводился забор пристеночной полосной слизи желудка (в дальнейшем именуемая желудочная слизь) для последующего определения биохимического состава гликопротеинов и содержания внеструктурных компонентов желудочной слизи, ее антиоксидантной и антирадикальной активности. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек обоего пола.

Эндоскопию желудка проводили с помощью фиброгастродуоденоскопов GIF-XP-20 и GIF-XQ-40 фирмы «Olympus». Во время эндоскопического исследования производили сбор проб желудочной слизи, для морфологической верификации изменений слизистой оболочки желудка получали биоптаты слизистой оболочки из тела и антрального отдела желудка.

Использовали биохимические методы исследования желудочной слизи. Для выделения слизистого секрета после забора базальной секреции слизистой оболочки желудка полостную слизь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут, пробу объемом 1 мл замораживали и хранили при -18°C .

Слизистый секрет гомогенизировали в 2–5 кратном объеме 0,9% физиологического раствора. В гомогенате определяли структурные и внеструктурные компоненты желудочной слизи. Для анализа состава структурных гликопротеинов (ГП) желудочной слизи определяли концентрацию белковой части ГП с использованием метода, основанного на осаждении белков амидо-черным с последующим измерением оптической плотности надосадочной жидкости по методу Г.А. Бузун и соавт. (1982). Для определения углеводного состава гликопротеинов проводили ступенчатый кислотный гидролиз по методу А. Нойбергера и Р. Д. Маршалла (1969). Для выявления N-ацетилнейраминовой кислоты проводили мягкий кислотный гидролиз в 0,25н H_2SO_4 в течение 1 часа при 80°C . (L. Warren, 1959).

Концентрацию галактозы определяли по методу D. U. Handel и W. Kittlak (1963), фукозы – по методу Z. Dieche, L. B. Shettles (1948), гексозаминов – по методу G. Blix (1948), сиаловой кислоты – с помощью 2-тиобарбитуровой кислоты (L. Warren, 1959). Результаты пересчитывали на 1 мл объема слизистого секрета с

учетом разведения проб при гидролизе и изменения объема при гомогенизации. Для характеристики состава структурных ГП проводили расчет суммарной концентрации всех моносахаров, её отношение на мг белка, рассчитывали степень гликозилирования ГП. Для характеристики строения олигосахаридных цепочек ГП рассчитывали парциальный состав отдельных моносахаров – процентное содержание моносахара в общей сумме всех моносахаров.

Анализ содержания внеструктурных компонентов желудочной слизи проводили определением в гомогенате концентрации белковых веществ (Г. А. Бузун и соавт., 1982), рН, концентрации нуклеиновых кислот по методу Г. А. Критского, С. В. Александрова (1980), активности пепсина (А. М. Уголев и соавт., 1969).

В работе использовали хемиллюминиметрический метод определения антирадикальной и антиоксидантной активности биологических жидкостей, описанный E. Lissi и соавт. (1992), в модификации Н. А. Кривовой с соавт. (1999). Предложенный указанными авторами метод основан на ингибировании неферментативными АО, присутствующими в биологических жидкостях, люминолзависимой хемиллюминесценции (ХЛ).

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета стандартных программ приложения Excel 7.0, прикладных программ «Statistica for Windows». Достоверность различий в группах оценивалась с использованием непараметрических критерия Вилкоксона и критерия Манна-Уитни (1980). Производился расчет основных статистических характеристик и корреляционный анализ полученных данных.

Результаты исследования

Анализируя данные ретроспективного исследования, получено, что диагноз подтвержден морфологически у 361 пациента. Из них имели I–II стадию заболевания 76 (21%), III – 66 (18,2%), IV – 219 человек (60,8%). По локализации патологического процесса: в субкардии – 7,2% (26 чел.), в теле желудка – 57,8% (209 чел.). В антральном и препилорическом отделе – 34,9% (126 чел.). Обращает на себя внимание сравнительно небольшое число экзофитных форм – 29,4% (106 чел.). Эндофитных и смешанных – 70,6% (255 чел.). При патогистологическом исследовании материала у 361 больного почти в 2/3 наблюдений опухоль была изъязвлена, в том числе и при экзофитных формах. Основными гистологическими формами являлись варианты аденокарциномы (тубулярная, перстневидно-клеточная, сочетанная).

314 больных иногда или периодически подвергались клиническому, эндоскопическому или рентгенологическому обследованию, на основании которого в 235 наблюдениях был диагностирован хронический гастрит, в 17 язвенная болезнь луковицы ДПК, в 47 – язвенная болезнь желудка, 11 – полипоз. Четырём больным ранее была выполнена резекция желудка по поводу рака желудка 2 года назад.

При морфологическом исследовании материала у больных раком желудка наиболее часто регистрировался хронический атрофически-гиперпластический гастрит, который сочетался с карциномой у 230 из 314 больного (73,2% наблюдений). У 79 человек был выявлен хронический атрофический гастрит (25,2%). Поверхностный гастрит при раке желудка был обнаружен у 5 из 314 больного (1,6%). На фоне хронического атрофически-гиперпластического гастрита преобладало развитие низкодифференцированной аденокарциномы (39,6%) и перстневидно-клеточного рака (28,6%). В околораковой зоне СОЖ всех наблюдений была с хроническим воспалением. Атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия выявлены соответственно в 98,4%, 86,9%, 68,5%.

У 47 больных в анамнезе отмечена язвенная болезнь желудка и предшествующий ей хронический атрофически-гиперпластический у 11, эрозивный гастрит у 10

пациентов (36,2%). Диагноз был поставлен в среднем за 3–7 лет до момента выявления рака. По данным биопсии, из краев язвенных дефектов выявлены различные формы хронических гастритов с перестройкой желез по кишечному типу в 41,3%, их пролиферация и признаки дисплазии эпителия средней и тяжелой степени – 22,5%, а также аденоматозные полипы желудка. При морфологическом исследовании материала на фоне язвенной болезни у 28 больных выявлены опухоли экзофитной формы (в сочетании с аденоматозом) – тубулярная аденокарцинома, в 19 случаях обнаружена инфильтративно-язвенная форма РЖ с очаговыми фиброзными изменениями стенки желудка в области язвы, в 8 из них строения перстневидно-клеточного рака. При патогистологическом исследовании биопсийных материалов по периферии изъязвлений в окружающей СОЖ выявлены множественные очаги преинвазивного рака. В этих случаях можно считать, что матриксом для возникновения рака желудка служил диспластический эпителий. Эти обстоятельства позволяют также считать указанные изменения стадией формирования первично-язвенного рака желудка.

В 11 наблюдениях ранее был диагностирован полипоз желудка, как единичные аденоматозные полипы более 1,5 см, так и множественные (0,3–1 см) в сочетании с хр атрофически-гиперпластическим гастритом (гиперпластическими полипами). Угроза развития рака желудка у таких больных вероятнее всего определяется в значительной степени наличием дисрегенераторно-пролиферативных изменений. При патоморфологическом исследовании материала на фоне полипоза желудка преобладают аденокарциномы различной степени дифференцировки, экзофитной в 61% (7 чел.) и смешанных форм в 39% (4 чел.)

В 4 наблюдениях в первые два года после операции возник «рецидив» или продолженный рост рака в желудочной и пищеводной частях анастомоза. Причем гистологическая форма рака в одном случае иная, чем при первой операции (первая операция – аденокарцинома, рецидив – перстневидноклеточный рак.

При аденокарциноме различной степени дифференцировки (составляющей 56,7% новообразований) преобладающим предраковым заболеванием явился хронически атрофически-гиперпластический гастрит (73,2%), в 3,5% случаев рак указанного строения выявлен на фоне аденомы, в 12,4% – на фоне хронической язвы желудка. При перстневидно-клеточном раке (28,6%) предраковым заболеванием в 78,7% случаях явился хронический атрофически-гиперпластический гастрит и в 2,5% – хроническая язвенная болезнь желудка. В большинстве наблюдений на фоне рака желудка синхронно сочетался ряд клинических вариантов предраковых заболеваний.

Изучение клинической картины у 314 больных не дает оснований считать, что существуют определенные клинические признаки малигнизации предшествующих изменений или симптомы, патогномоничные раку желудка. Очевидно другое – рак желудка, возникает ли он на фоне хронического заболевания или нет, на ранней стадии опухолевого процесса существенно влияет на состояние больного лишь при таких осложнениях, как кровотечение или стеноз. В остальных случаях состояние больного остается удовлетворительным. Клинические данные не позволяют ни диагностировать, ни исключить наличие раннего рака желудка. Всякое обострение хронического заболевания желудка должно служить поводом для комплексного обследования с обязательной морфологической верификацией диагноза.

В 314 наблюдениях удалось изучить характер гастритических изменений, выраженность дисплазии и особенности кишечной метаплазии. В предопухоловой зоне в значительном числе случаев был обнаружен хронический умеренно и значительно выраженный атрофический гастрит, сочетающийся с гиперпластическими изменениями СОЖ. В 297 наблюдениях выявлялась дисплазия эпителия, в 215 из 314 случаев достигавшая выраженности III степени и рака *in situ*. Опухоль и окружаю-

ший ее диспластический эпителий в 273 наблюдениях были тесно связаны с зоной кишечной метаплазии неполного типа. Наибольшей выраженности диспластические изменения достигали в метаплазированном эпителии неполного типа.

Значимость хронического атрофически-гиперпластического гастрита для развития опухоли была оценена при изучении фоновых заболеваний у больных раком желудка. Основным фоновым процессом при раке желудка представился хронический атрофически-гиперпластический гастрит с кишечной метаплазией и дисплазией эпителия (75,9% наблюдений). Роль гиперпластических полипов и аденом в возникновении рака желудка относительно невелика (3,5%). Роль хронической язвы (14,9%) в происхождении рака желудка остается двойкой и, в первую очередь, зависит от характера диспластических изменений окружающей слизистой и сроков рубцевания.

Итак, наиболее значимым клиничко-морфологическим субстратом предопухолевых заболеваний желудка явился хронический атрофически-гиперпластический гастрит с кишечной метаплазией и дисплазией эпителия II–III степени слизистой оболочки желудка (в 73,2% наблюдений), на фоне которого прогрессировало развитие новых клинических форм от язвенной болезни до рака желудка, что объясняет возможность единого патогенетического механизма развития предрака желудка.

Для подтверждения данного тезиса исследовались изменения биохимических критериев желудочной слизи при данных нозологиях.

Рассматривая роль желудочной слизи в развитии предраковых заболеваний и РЖ следует отметить, что именно состав желудочной слизи и биохимическая структура ее компонентов (в частности, состав олигосахаридных цепочек структурных ГП) определяет степень резистентности СОЖ к воздействию агрессивных факторов, что имеет большое значение в патогенезе предраковых заболеваний желудка.

У условно здоровых лиц содержание гексозаминов составило $27,90 \pm 3,64$ ммоль/л, галактозы – $12,09 \pm 1,06$ ммоль/л, фукозы $2,62 \pm 0,48$ ммоль/л, сиаловой кислоты $0,14 \pm 0,015$ ммоль/л, белка $3,41 \pm 0,49$ мг/мл.

Получено, что в составе гликопротеинов, собранных у пациентов с ХГ, по сравнению с условно здоровыми лицами наблюдаются следующие изменения: снижается уровень гексозаминов и галактозы – на 27% и 32%, увеличивается уровень N-ацетилнейраминовой кислоты – на 64%, что в результате приводит к снижению суммарной концентрации моносахаров на 23%. У пациентов с ЯБЖ по сравнению с условно здоровыми лицами также отмечено снижение уровня гексозаминов в гликопротеинах слизистого слоя на 70%, а уровень N-ацетилнейраминовой кислоты, наоборот, увеличивается на 130%, что приводит к снижению суммарной концентрации моносахаров на 33% и степени гликозилирования на 34%.

У пациентов с РЖ по сравнению с условно здоровыми лицами сохраняется отмеченная выше динамика изменений уровня отдельных моносахаров в составе гликопротеинов слизистого слоя. Уровень гексозаминов снижается на 86%, степень гликозилирования на 73%. Однако значительно увеличивается уровень галактозы и фукозы в 2 раза, N-ацетилнейраминовой кислоты – в 4 раза, что приводит к отсутствию достоверных изменений в суммарной концентрации моносахаров, наблюдается лишь тенденция к снижению данного показателя. Снижение степени гликозилирования гликопротеинов у пациентов с РЖ определяется значительным увеличением содержания белка – более чем в 2 раза. Таким образом, в ряду пациентов: условно здоровые, ХГ, ЯБЖ, РЖ наблюдается однонаправленная динамика изменения биохимического состава гликопротеинов слизистого слоя, постепенное уменьшение уровня гексозаминов, постепенное увеличение уровня N-ацетилнейраминовой кислоты, однонаправленное снижение степени гликозилирования.

Следует отметить, что терминальный моносахар фукоза также имеет однонаправленную динамику изменения – постепенное, но менее выраженное, чем сиаловая кислота, увеличение уровня. Уровень галактозы сначала снижается у больных с ХГ, затем имеет тенденцию к повышению у больных с ЯБЖ, а затем достоверно увеличивается у больных РЖ.

Однонаправленность динамики изменений биосинтеза гликопротеинов иллюстрируется распределением парциального состава отдельных моносахаров в составе олигосахаридных цепочек гликопротеинов.

У пациентов с ХГ парциальный состав отдельных моносахаров меняется незначительно, у пациентов с ЯБЖ наблюдается снижение доли гексозаминов и увеличение доли галактозы. У пациентов с РЖ доля гексозаминов уменьшается более чем в 5 раз по сравнению с условно здоровыми людьми и пациентов с ХГ, при этом резко увеличивается доля галактозы. Можно предполагать, что общая динамика изменения состава гликопротеинов желудочной слизи в ряду больных ХГ, ЯБЖ и РЖ подтверждает мнение о том, что данные заболевания представляют собой единый патогенетический процесс.

Косвенно это предположение подтверждается динамикой изменения уровня сахара крови рассматриваемых групп людей. Если у условно здоровых людей уровень сахара в венозной крови составлял $5,62 \pm 0,11$ мм/л, то у пациентов с ХГ – $4,57 \pm 0,15$ мм/л, у пациентов с ЯБЖ – $4,09 \pm 0,12$ мм/л, у пациентов с РЖ – $3,93 \pm 0,01$ мм/л, т.е. уровень гликемии в ряду рассматриваемых групп падал, что свидетельствует о развитии нарушений в системе углеводного обмена. С этим же процессом связан и биосинтез гликопротеинов, в составе которых моносахара составляют 80%.

Распределение внеструктурных компонентов желудочной слизи прежде всего определяется общими условиями функционирования ЖКТ. Это выражается в присутствии в желудочной слизи ферментов, микроионов, белковых веществ и нуклеиновых кислот. И динамика их распределения связана, по-видимому, с особенностью метаболических процессов организма при предраковых изменениях СОЖ.

Были исследованы следующие внеструктурные компоненты желудочной слизи – нуклеиновые кислоты, пепсин и содержание H^+ (уровень pH). У условно здоровых лиц эти показатели составили: $0,36 \pm 0,05$ мг/мл; $2,11 \pm 0,19$ мЕд/мл; $3,43 \pm 0,072$ соответственно.

Получено, что содержание нуклеиновых кислот в желудочной слизи увеличивается у пациентов с ХГ по сравнению с условно здоровыми людьми. У пациентов с ЯБЖ этот показатель не отличается от контрольных значений, а у пациентов с РЖ он увеличен более чем в 5 раз.

Содержание H^+ в составе желудочной слизи также изменяется в зависимости от характера заболевания. У пациентов с ХГ pH желудочной слизи увеличивается на 14,6% по сравнению с условно здоровыми людьми. У пациентов с ЯБЖ pH не отличается от контрольных значений, у пациентов с РЖ pH возрастает по сравнению с условно здоровыми лицами на 44%. Это свидетельствует о том, что секреция H^+ у пациентов с РЖ резко снижена. Секреция пепсина также изменяется у исследуемых групп пациентов по сравнению с условно здоровыми лицами. Однако динамика этих изменений иная: в ряду пациентов с ХГ, ЯБЖ, РЖ отмечено постепенное достоверное повышение активности фермента, присутствующего в составе желудочной слизи. У пациентов с ХГ активность пепсина примерно в 1,5 раза выше, чем у условно здоровых людей, у пациентов с ЯБЖ активность пепсина примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов с ХГ, у пациентов с РЖ активность пепсина также примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов с ЯБЖ.

Однако это может свидетельствовать не только об увеличении активности фермента, но и об изменении физико-химических и сорбционных свойств желудочной слизи при развитии патогенетического процесса.

Антиоксидантную активность (АОА) желудочной слизи и плазмы крови определяли с использованием ДРПН (дифенилпикрилгидразида) как донора супероксиданиона. Фитонцидная фракция в тех же условиях является донором суммы свободных радикалов, поэтому ее использование позволяет определять антирадикальную активность (АРА) желудочной слизи и плазмы крови.

По результатам наших анализов получено, что в сумме свободных радикалов, выделяемых фитонцидной фракцией, супероксиданион составляет менее 1%. Это соотношение сохраняется и при исследовании АОА и АРА в биологических жидкостях. У условно здоровых лиц эти показатели составили АОА(ДРПН) слизи – $6,09 \pm 0,74 \cdot 10^6$ у.е. мл/сек; АРА(фитонцидная фракция) слизи $509,77 \pm 69,31 \cdot 10^6$ у.е. мл/сек; АОА плазмы крови $60,47 \pm 2,09 \cdot 10^6$ у.е. мл/сек; АРА плазмы крови $4578 \pm 188,5 \cdot 10^6$ у.е. мл/сек.

Было получено, что АОА желудочной слизи, у пациентов с ХГ почти в 2 раза превышает значения данного показателя у условно здоровых людей.

АОА желудочной слизи у пациентов с ЯБЖ увеличена и по отношению к значениям данного показателя у условно здоровых людей (приблизительно в 3 раза) и по отношению к значениям данного показателя у пациентов с ХГ (приблизительно в 1,5 раза).

У пациентов с РЖ АОА желудочной слизи снижена по сравнению с условно здоровыми людьми в 1,5 раза. Динамика изменений АРА желудочной слизи в ряду исследуемых пациентов ХГ, ЯБЖ и РЖ в целом соответствует таковой для АОА. Отмечено значительное снижение АРА желудочной слизи у больных РЖ по сравнению с условно здоровыми людьми и группами пациентов с ХГ и ЯБЖ. Однако максимальные значения АРА желудочной слизи установлены для пациентов с ХГ, а у пациентов с ЯБЖ значения АРА желудочной слизи не отличаются от контрольных.

Это свидетельствует о значительных изменениях в АОА и АРА желудочной слизи при предопухолевых и онкологических заболеваниях желудка.

Исследование АОА плазмы крови у тех же групп больных показало наличие достоверных изменений по сравнению с условно здоровыми лицами. Наиболее высокая АОА плазмы крови отмечена у пациентов с ЯБЖ – $184,4 \pm 18,1$ у.е. мл/сек, но и у пациентов с ХГ и РЖ АОА плазмы крови также достоверно превышает этот показатель по сравнению с условно здоровыми лицами.

АРА плазмы крови изменяется аналогичным образом – наиболее высокие значения данный показатель имеет у пациентов с ЯБЖ, у пациентов с ХГ и РЖ АРА плазмы крови несколько ниже, но все же превышает этот показатель у условно здоровых лиц.

Таким образом, АОА и АРА слизи желудка и плазмы крови изменяется в зависимости от нозологической формы, причем АОА и АРА желудочной слизи у пациентов с РЖ снижается значительно ниже уровня условно здоровых лиц.

Влияние антиоксидантной системы организма на клетки СОЖ более специфично на индивидуальном внутриорганном уровне – антирадикальной защиты Гп желудочной слизи, которая незамедлительно реагирует на морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка.

Определение общей АРА желудочной слизи, АРА плазмы крови, уровня внеструктурных компонентов желудочной слизи позволяет оценить состояние антиоксидантной системы и углеводного обмена на индивидуальном уровне, в контексте желудочной слизи при определенной клинико-морфологической картине.

Таким образом, патогенетические механизмы развития предрака и рака желудка на местном, индивидуальном уровне, можно проследить на изменениях биохимического состава структурных Гп и внеструктурных компонентов желудочной слизи, ее АРА. В 62% гастритические поражения СОЖ с диспластическими

изменениями эпителия сочетались с очень низкой: АРА гликопротеинов желудочной слизи, долей гексозаминов, степенью гликозилирования, уровнем гликемии и высокими показателями пепсина, сиаловой кислоты и белка. И только в 20% эти же характеристики сочетались с очень низкой АОА плазмы крови и АОА желудочной слизи.

Резюмируя вышесказанное, несмотря на обилие литературных данных по вопросу предраковых нозологических форм в гастропатологии, возникает естественный вопрос о взаимосвязи и реализации единых патогенетических механизмов в развитии РЖ. Проведенное исследование выявило возможность сосуществования на фоне РЖ различных клинико-морфологических форм: хронического атрофического, атрофически-гиперпластического, полиповидного гастрита, а также язвенной болезни желудка в сочетании с диспластическими изменениями СОЖ. Данные литературы (И. В. Василенко, 2001) указывают на общность этиологии этих предраковых нозологий, в объединении влияния повреждающих факторов внешней среды, реализующихся через повреждение поверхностного эпителия с последующим усилением пролиферации и апоптоза, развитием атрофии желез, кишечной метаплазии, дисплазии кишечного и покровно-ямочного эпителия, развитием рака. Такая общая схема канцерогенеза, предложенная Pelayo Correa (1992), подтверждается в нашем исследовании высокой частотой при РЖ атрофии желез (98%), кишечной метаплазией (86,9%), особенно неполного типа, и выраженной дисплазии эпителия СОЖ в 68,3% случаев. Эти изменения наблюдались в наиболее часто встречающемся клинико-морфологическом варианте – хронического атрофически-гиперпластического гастрита в 73%, при ЯБЖ в 14,9%. Связь морфологических изменений при предраковых нозологиях, ведущих к РЖ, объединяет данные клинические формы в единый патогенетический процесс, подтверждением которого послужили различные гомеостатические нарушения организма. Их реализация на клеточном уровне СОЖ рассматривается через биохимические изменения структурно-функционального состава желудочной слизи, где выявлена однонаправленная динамика биохимических изменений структурных Гп и внеструктурных компонентов желудочной слизи от ХГ до РЖ с преобладанием значительных изменений уровней антиоксидантной и антирадикальной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // *Consilium Medicum*. 2000. Т. 2. № 1.
2. Current Opinion: *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. Highlights of an expert roundtable workshop held in the UK in spring. 1998.
3. О состоянии онкологической помощи в области за 2001 год: Информационный бюллетень Тюменского областного онкологического диспансера / Сост. Т. А. Гайсин. Тюмень, 2002. 3 с.
4. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 488 с.
5. Кривова Н. А., Дамбаев Г. Ц., Хитрихеев В. Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. Томск: МГП «Раско», 2002. 316 с.
6. Бочкарева Н. В. Антиоксидантные характеристики биологических жидкостей при диспластических и опухолевых процессах желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1998.