

**ВИНОГРАДОВА Е. А., МАТВЕЕВА Л. В.,
САВКИНА Н. В., СОЛДАТОВА А. А., ЧУДАЙКИН А. Н.
ВАРИАТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННЫХ ПАРАМЕТРОВ
ПРИ ОНКОТРАНСФОРМАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ**

Аннотация. В статье представлены результаты комплексного обследования больных раком желудка с разделением на когорты по стадиям опухолевого процесса. Показано, что определение и анализ вариативности изменений иммунных параметров может успешно применяться для выявления онкотрансформации желудочного эпителия и ранжирования по степени тяжести опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: рак желудка, стадия опухолевого процесса, иммунный параметр.

**VINOGRADOVA E. A., MATVEEVA L. V.,
SAVKINA N. V., SOLDATOVA A. A., CHUDAYKIN A. N.
VARIABILITY OF CHANGES IN IMMUNE PARAMETERS
IN ONCOTRANSFORMATION OF GASTRIC EPITHELIUM**

Abstract. The article presents the results of a comprehensive examination of patients with gastric cancer divided into cohorts by tumor stage. It is shown that the definition and analysis of the variability of changes in immune parameters can be successfully used to identify oncotransformation of the gastric epithelium and to rank it according to the severity of tumor progression.

Keywords: gastric cancer, stage of the tumor process, immune parameter.

Введение. Онкозаболеваемость и летальность от злокачественных новообразований (ЗНО) остаются высокими во всех странах мира, позитивной тенденцией при этом является расширение диапазона методов и способов диагностики заболеваний и прогнозирования опухолевой прогрессии. Так, в Российской Федерации (РФ) в 2021 г. при сравнении с 2011 г. увеличился удельный вес больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака желудка (РЖ), подтвержденным морфологически, с 86,5 до 96,8 %, выявленным активно – с 6 до 13,1 % [1; 2].

Оценка иммунных параметров при диагностике ЗНО является актуальной, эффективной, не инвазивной. Преимуществами иммунодиагностических методов являются хорошая воспроизводимость и точность, что обеспечивает практическую реализацию их применения во многих лечебно-диагностических учреждениях.

При анализе зарегистрированных патентов на изобретения способов иммунодиагностики РЖ выявлено, что для прогнозирования метастазирования опухолевого

процесса предложено в венозной крови больных РЖ исследовать абсолютное содержание моноцитов и количество туморнекротизирующего фактора- α (TNF- α) [3], относительным ограничением применения которого можно считать не возможность использования для иммунодиагностики онкозаболевания.

Общеизвестно, что при РЖ морфофункциональные изменения развиваются вследствие воспалительного процесса и в условиях дисрегуляции иммунного ответа сопровождаются нарушениями антигенного профиля мембран эпителиоцитов. Специфичными считаются количественные изменения раково-эмбрионального антигена (РЭА), раковых антигенов (СА) 19-9 и 72-4 [4].

Также ранее предложен способ прогнозирования перитонеальных метастазов РЖ по содержанию СА 19-9 в ткани большого сальника и брюшины, определяемому на этапе хирургического удаления опухоли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [5], который не может применяться для предоперационной диагностики РЖ.

Известен способ иммунодиагностики РЖ на основе детекции сывороточной концентрации васкулоэндотелиального фактора роста, РЭА и пепсиногена-1 [6], который позволяет выявить наличие онкотрансформации желудочного эпителия в когорте больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны, но имеет меньшую диагностическую ценность для ранжирования по степени тяжести опухолевой прогрессии.

Кроме того, ранее представлены результаты исследования количественного уровня интерлейкина (IL)-17 как провоспалительного цитокина и индуктора ангиогенеза при заболеваниях желудка [7], но без попыток иммунологического стадирования ЗНО.

Приведенные примеры применения иммунологических методов с детекцией количественных уровней онкоантигенов и иммуномедиаторов при РЖ легли в основу патогенетического обоснования дальнейшего исследования спектра иммунных изменений.

Цель работы: оценить вариативность изменений иммунных параметров при онкотрансформации желудочного эпителия.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное обследование 90 больных РЖ (основная группа) обоего пола. Пациенты в зависимости от стадии опухолевого процесса были распределены в группы сравнения по 30 человек: 1 группа – онкобольные со II стадией РЖ, 2 группа – больные РЖ III стадии, 3 группа – больные РЖ IV стадии. В контрольную «К» группу вошли 30 здоровых добровольцев (14 мужчин и 16 женщин). Значимых возрастных и гендерных межгрупповых различий не отмечено.

Кровь для исследования брали при первичном обращении до лечения ЗНО при получении информированного согласия обследуемых лиц. Сыворотку отделяли путем центрифугирования по стандартной методике. Определение количественного уровня

сывороточных СА 19-9, IL-17 и TNF-α проводили методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для статистического анализа применяли непараметрические методы. Результаты представили в виде медианы (Me), 5-го, 25-го, 75-го, 95-го перцентилей (%). Межгрупповые различия считали достоверными при уровне значимости (p) $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Определение сывороточных концентраций СА 19-9, IL-17 и TNF-α у здоровых добровольцев позволило установить интервал нормы (табл. 1).

Таблица 1

**Количество иммунных параметров в сыворотке крови
здоровых лиц и больных раком желудка**

Показатели		«К» группа	Основная группа	1 группа	2 группа	3 группа
СА 19-9, Ед/мл	Me	2	32	11	32	55
	[25–75 %]	[0; 3]	[20; 45] ¹⁾	[4; 32] ¹⁾	[28; 34] ^{1), 2)}	[43; 74] ^{1), 2), 3)}
	5–95-й %	0–4	3–81	2–33	12–36,5	24–84
	Отклонение от нормы, %	–	74,44%	46,67%	76,67%	93,33%
IL-17, пг/мл	Me	2,5	7	5,5	7	11
	[25–75 %]	[1; 3]	[6; 11] ¹⁾	[5; 6] ¹⁾	[6,5; 9] ^{1), 2)}	[10,5; 12,5] ^{1), 2), 3)}
	5–95-й %	0–3,5	5–14	5–7	5–10	10–15
	Отклонение от нормы, %	–	76,67%	50%	80%	100%
TNF- α, пг/мл	Me	2	19	14	19	24
	[25–75 %]	[0; 3]	[15; 22,5] ¹⁾	[12; 15] ¹⁾	[18; 20] ^{1), 2)}	[22; 26] ^{1), 2), 3)}
	5–95-й %	0–4	12–28	10,5–16	16,5–21,5	22–30
	Отклонение от нормы, %	–	100%	100%	100%	100%

Примечания: отличия от «К» группы – ¹⁾, от больных со II стадией – ²⁾, с III стадией – ³⁾.

Примечательно, что диапазон значений СА 19-9 в контрольной группе был значительно меньше, чем в рекомендациях производителя набора реагентов для ИФА. Данный факт мог быть обусловлен относительной однородностью когорты добровольцев и отсутствием анамнестических данных об аддикциях (курение, злоупотребление алкоголем), способных самостоятельно инициировать генетическую нестабильность и онкогенез.

Анализ вариаций сывороточных уровней иммунных параметров у больных РЖ

выявил увеличение их содержания, зависящее от стадии опухолевого процесса, превышение дискриминационного уровня маркеров наблюдалось в 74,44–100 % случаев.

Диагноз, установленный по результатам эзофагогастродуоденоскопии, гистологического, рентгенологического, иммунологического исследований, подтвердился при хирургическом лечении во всех случаях.

При корреляционном анализе результатов определены статистически значимые сильные положительные взаимосвязи стадии опухолевого процесса с иммунными параметрами. Коэффициент корреляции Пирсона составил для СА 19-9 0,7438, для IL-17 – 0,8533, для TNF- α – 0,8798.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют обнаружить и верифицировать стадии опухолевого процесса в желудке по сывороточным уровням СА 19-9, IL-17 и TNF- α . Интервалы значений показателей рассчитывали согласно медиане и процентильному диапазону данных. На основании полученных данных был разработан способ иммунодиагностики рака желудка, новизна и диагностическая ценность которого подтверждена патентом РФ на изобретение [2].

Способ предусматривает сочетанное определение сывороточной концентрации СА 19-9, IL-17 и TNF- α . При значениях СА 19-9 от 11 до 32 Ед/мл, IL-17 от 5 до 7 пг/мл, TNF- α включительно от 10,5 до 16 пг/мл устанавливают наличие онкотрансформации желудочного эпителия II стадии; при значениях СА 19-9 включительно от 32 до 36,5 Ед/мл, IL-17 включительно от 7 до 10 пг/мл, TNF- α включительно от 16,5 до 21,5 пг/мл устанавливают наличие онкотрансформации желудочного эпителия III стадии; при значениях СА 19-9 больших или равных 37 Ед/мл, IL-17 больших или равных 11 пг/мл, TNF- α больших или равных 22 пг/мл устанавливают наличие онкотрансформации желудочного эпителия IV стадии. Данный способ может быть использован для скринингового выявления рака желудка, позволяя быстро, без значительных материальных и технических затрат с высокой вероятностью (>74%) выявить у пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны наличие онкотрансформации желудочного эпителия и осуществить иммунологическое стадирование рака желудка [2; 8].

Заключение. Установление факта малигнизации эпителиоцитов желудка на раннем этапе является актуальной задачей для врачей разных специальностей. Большие успехи возможны лишь при взаимодействии онкологов со специалистами других профилей. Так и изолированное иммунологическое исследование может не иметь диагностической ценности без сопоставления с морфофункциональной картиной.

Представленные результаты свидетельствуют о возможности выявления у пациентов с заболеваниями желудка наличия онкотрансформации эпителия в более 74% случаев с

помощью ИФА сывороточных концентраций СА 19-9, IL-17 и TNF- α , а также об эффективности иммунологического стадирования рака желудка. Выбор предложенных иммунных параметров имеет патогенетическое обоснование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. – 239 с.
2. Матвеева Л. В., Чудайкин А. Н., Солдатова А. А. Способ иммунодиагностики рака желудка // Патент на изобретение RU 2818734 C1, 03.05.2024. Заявка № 2023120144 от 01.08.2023.
3. Полетаева А. В., Ставинская О. А., Добродеева Л. К. Способ прогнозирования метастазирования опухолевого процесса у больных раком желудка // Патент на изобретение RU 2455924 C1, 20.07.2012. Заявка № 2011112226 от 30.03.2011.
4. Матвеева Л. В. Особенности изменений онкомаркеров при раке желудка // Медицинский альманах. – 2012. – № 4 (23). – С. 41–44.
5. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Самойленко Н. С. Способ прогнозирования перитонеальных метастазов рака желудка // Патент на изобретение RU 2686689 C1, 30.04.2019. Заявка № 2018140174 от 14.11.2018.
6. Матвеева Л. В., Мосина Л. М., Стенина М. А., Солдатова А. А. Способ иммунодиагностики рака желудка // Патент на изобретение RU 2580309 C1, 10.04.2016. Заявка № 2014150804 от 15.12.2014.
7. Матвеева Л. В., Мосина Л. М. Изменения сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 8. – С. 24–27.
8. Чудайкин А. Н. Патогенетические ассоциации изменений мукозной микробиоты желудка и сывороточных цитокинов при гастроканцерогенезе: автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук. – Саранск, 2024. – 24 с.