

Ю.М. Степанов  
Н.Е. Кушлинский  
И.И. Гриценко  
М.Б. Щербинина

Днепропетровская  
государственная медицинская  
академия, Днепропетровск,  
Украина

Российский онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина, Москва

**Ключевые слова:** рак желудка,  
гастрин, радиоиммунологический  
метод.

## СОДЕРЖАНИЕ ГАСТРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

**Резюме.** С помощью радиоиммунологического метода определена концентрация гастрин в сыворотке крови у 80 больных раком желудка, а также у 12 лиц контрольной группы. Исследование выполняли у больных с различными стадиями, морфологическими вариантами и формами роста рака желудка, а также с различной локализацией опухоли в желудке. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при опухолях тела желудка наблюдалась гипергастринемия, а при антральной локализации — гипогастринемия. Проксимальная локализация и тотальное поражение опухолью желудка существенными нарушениями в концентрации гастрин по сравнению с пациентами контрольной группы не отличались. Отмечено, что максимальных значений уровень гормона достигал при экзофитной, а минимальных — при эндофитной формах роста опухоли. Уровень гастринемии отличался у больных с разными стадиями заболевания, но практически не зависел при этом от морфологического варианта поражения желудка.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) в настоящее время рассматривается как результат длительного многоступенчатого процесса, для которого характерно прежде всего нарушение регуляции пролиферации клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ) с образованием мутантных клонов. Активно делящиеся клетки более чувствительны к воздействию канцерогенов, а наличие пролиферативных стимулов является важным условием действия промоторов. В последние годы обсуждается роль гормонов, в том числе гастроинтестинальных, в промоции гастроканцерогенеза, а также появились данные о гормональной зависимости классически гормонально нечувствительных опухолей желудка [1, 3, 5, 7, 9].

Из гастроинтестинальных гормонов наиболее изучен гастрин, выделяемый G-клетками, которые сосредоточены главным образом в антральном отделе желудка. Гастрин обладает широким спектром физиологических воздействий на органы пищеварения, выходящим за рамки стимуляции секреции HCl париетальными клетками желудочных желез. Гастрин влияет на такие процессы, как моторика желудка и тонкой кишки, абсорбция воды и электролитов, трофика слизистой оболочки, секреция инсулина и кальцитонина, высвобождение других гастроинтестинальных гормонов [2, 5, 6].

В последние годы гастрину отводится роль одного из возможных участников гастроканцерогенеза [6, 15]. S.A. Watson, R.J. Steel [15] рассматривают гастрин как промотор роста рака желудка *in vitro* и *in vivo*. Пролиферативная активность опосредована высоким аффинитетом ассоциированных с мембраной гастринных рецепторов. По мнению авторов, с учетом того, что гастрин действует как аутокринный медиатор пролиферации клеток опухоли желудка, целе-

сообразно исследовать антагонисты гастрин (анти-секреторные агенты) в качестве потенциальных индукторов образования антигастриновых антител *in situ* [15]. Предполагается также, что механизм стимулирования гастрином роста опухолей опосредован вовлечением внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в процесс связывания специфических гастринных рецепторов [6].

Одним из важных эффекторов физиологического действия гастрин является индуцируемый им фермент пепсиноген, который, однако, является не единственным предшественником пепсина. В понятие «пепсиноген» объединены 7 протеаз, обозначенных цифрами в порядке убывания их электрофоретической подвижности. Пепсиногены 1–5 и 6–7 различаются иммунохимическими свойствами и происхождением. В современной литературе первая группа кислых протеаз получила название «пепсиноген-I», а вторая — «пепсиноген-II». В отличие от пепсиногена-I пепсиноген-II определяется не только в главных клетках тела и дна желудка, но и в шеечном эпителии пилорических и бруннеровых желез, находящихся в слизистой оболочке одноименной части желудка, а также двенадцатиперстной кишки [4].

Учитывая биохимическую и функциональную взаимосвязь гастрин и пепсиногена, многие авторы считают целесообразным сочетанное исследование этих биохимических субстратов при атрофическом гастрите как предраковом заболевании и РЖ.

Так, F. Marotta и соавторы [13] показали, что снижение содержания гастрин и пепсиногена в крови является одним из лучших индикаторов атрофического гастрита, в том числе сочетающегося с пернициозной анемией. E.J. Kuipers и соавторы [11] использовали выявленное ими повышение сывороточных уровней гастрин, пепсиногена А и

пепсиногена С при хеликобактериозе в качестве маркеров атрофического гастрита, что, в свою очередь, позволило им выделить группу повышенного риска заболеть РЖ. Работы J. Kreuning и соавторов [10], R. Schlemper [14] также свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи между уровнями гастрин, пепсиногена А, С и выраженностью хронического гастрита.

Многие авторы определяли уровень гастрин и пепсиногена-I у больных РЖ. М.Т. Hallisey и соавторы [8], проведя радиоиммунные исследования у 432 пациентов, пришли к выводу, что уровни пепсиногена-I и гастрин-17 в сыворотке крови были изменены у 60% больных РЖ и у 60% пациентов группы риска, что свидетельствует о целесообразности использования этих показателей в качестве маркеров.

Вызывает также интерес и сообщение J.I. Lin и соавторов [12] о влиянии *Helicobacter pylori* (HP) на характер изменений гастрин и пепсиногена в сыворотке крови при РЖ. У больных РЖ при отсутствии HP уровень пепсиногена был значительно ниже по сравнению с показателем в контрольной группе, но в содержании гастрин между ними не было различий. При выявлении у пациентов HP наблюдалось значительное повышение уровня пепсиногена-I, а уровень гастрин не был зависим ни от HP, ни от каких-либо характеристик опухоли. Сделан вывод о том, что пепсиноген-I в большей степени, чем гастрин, взаимосвязан с HP-инфекцией и характеристиками опухоли при РЖ [12]. А.М. Лехтман и Н.Г. Ломтев изучали уровни гастрин и пепсиногена-I в сыворотке крови больных РЖ до и после гастрэктомии. В первом случае выявлено повышение уровня гастрин и снижение — пепсиногена-I, во втором — снижение уровня гастрин и еще более низкие значения пепсиногена-I. В дальнейшем во все наблюдаемые сроки после операции (свыше 5 лет) уровни гастрин и пепсиногена-I были ниже контрольных цифр [4].

Таким образом, данные доступной литературы свидетельствуют об определенной роли гастрин в гастроканцерогенезе. Вместе с тем, представленные данные отличаются дискретностью, а в некоторых случаях даже противоречивостью, что и обусловило необходимость выполнения настоящего исследования.

Целью работы явилось изучение концентрации гастрин в сыворотке крови больных РЖ в зависимости от основных клиничко-морфологических характеристик опухоли: морфологического варианта, стадии заболевания, локализации и формы роста.

#### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 80 больных обоего пола в возрасте от 32 до 75 лет с различными стадиями РЖ. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия (n = 6); II — (n = 20); III — (n = 35) и IV стадия (n = 19). При этом у большинства пациентов была диагностирована II и III стадия заболевания. Метастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах обнаружены у 39 (48,8%), инфильтрация

опухолевыми клетками других органов — у 19 (23,7%) больных. Опухоль локализовалась в теле желудка — у 35 (43,8%) больных; в антральном отделе — у 28 (35%); в проксимальном отделе — у 8 (10%) больных; тотальное поражение опухолью желудка наблюдалось у 9 (11,3%) пациентов. Экзофитная форма роста опухоли отмечена у 28 (35%) больных, эндофитная и смешанная (эндо-экзофитная) — соответственно у 32 (40%) и 20 (25%) пациентов. У всех больных клинический диагноз РЖ был установлен впервые, верифицирован с помощью морфологического исследования биопсийного материала. При этом были диагностированы следующие варианты опухоли: аденокарцинома (n = 42), carcinoma simplex (n = 3), carcinoma simplex mucocellulare (n = 15). В зависимости от степени дифференцировки опухоли больные были распределены следующим образом: высокодифференцированная опухоль желудка была выявлена у 3, умереннодифференцированная — у 30 и низкодифференцированная — у 45 пациентов. У 2 больных степень дифференцировки опухоли не определена.

Контрольную группу (n = 12) составили лица обоего пола разного возраста, у которых в связи с наличием нерезко выраженного дискомфорта в эпигастриальной области была выполнена фиброгастроскопия с биопсией и которые по результатам такого обследования были признаны здоровыми.

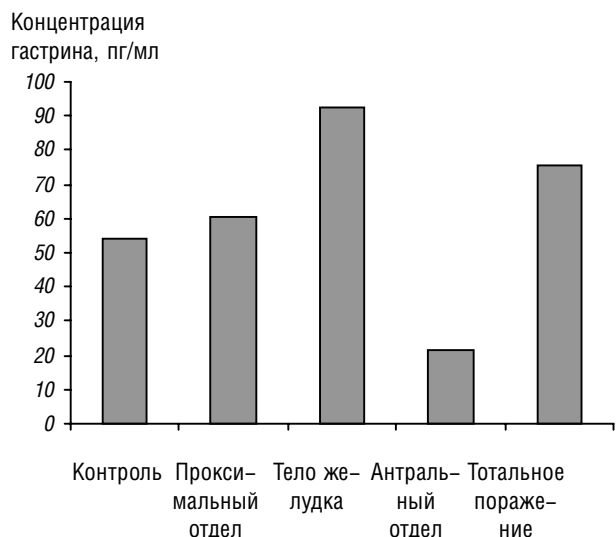
До определения содержания гастрин в сыворотке крови пациенты не получали специфического лечения. Кровь из локтевой вены забирали утром натощак, сыворотку крови получали общепринятым способом и сохраняли при температуре -20 °С вплоть до проведения анализа. Концентрацию гастрин в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием тест-наборов фирмы «Sea-Ire-Sorin» (Франция).

Математический анализ результатов исследования больных проводили с использованием системы программ статистической обработки данных медицинского обследования с оценкой достоверности в группах с помощью критерия Стьюдента. Отличия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень сывороточного гастрин у больных РЖ в значительной степени зависит от основных клиничко-морфологических характеристик опухоли.

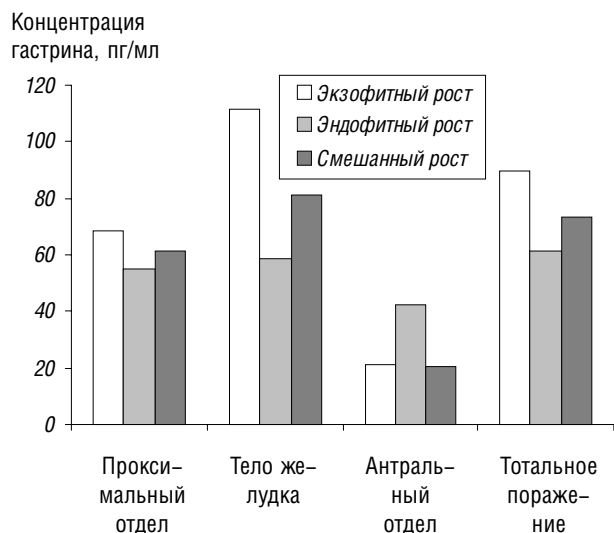
Достаточно выраженным, например, оказалось влияние такого фактора, как локализация опухоли в желудке (рис. 1). Так, при локализации опухоли в проксимальном отделе желудка содержание гастрин в сыворотке крови у больных составило  $60,7 \pm 6,2$  пг/мл, что практически не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц ( $54,2 \pm 5,6$  пг/мл). Однако локализация карциномы в теле желудка сопровождалась достоверным повышением содержания гастрин в сыворотке крови больных до  $92,3 \pm 7,3$  пг/мл, что в значительной степени превышает этот показатель у пациентов конт-



**Рис. 1.** Концентрация гастрин в сыворотке крови в зависимости от локализации опухоли в желудке

рольной группы. Данные иного характера получены при локализации опухоли в антральном отделе желудка. При этом показатели концентрации гастрин в сыворотке крови таких больных были самыми низкими из зафиксированных нами в процессе выполнения настоящего исследования и достигали уровня  $21,8 \pm 4,6$  пг/мл. В свою очередь тотальное поражение желудка опухолевым процессом характеризовалось повышенной концентрацией гастрин в сыворотке крови ( $75,6 \pm 5,9$  пг/мл), достоверно превышающей аналогичный показатель у здоровых лиц.

Не менее интересные данные были получены при анализе влияния формы роста опухоли на концентрацию гастрин в сыворотке крови (рис. 2). Так, при локализации карциномы в проксимальном отделе желудка достоверных различий в содержании гормона у больных с экзофитной ( $68,3 \pm 6,3$  пг/мл), эндофитной ( $55,3 \pm 5,7$  пг/мл) и смешанной ( $61,2 \pm 5,8$  пг/мл) формами роста опухоли не наблюдалось. Однако в случае локализации новообразования в теле желудка были выявлены существенные различия в содержании гастрин при различных вариантах роста опухоли. При этом максимальные значения этого показателя были отмечены у больных с экзофитным ростом опухоли ( $111,2 \pm 8,3$  пг/мл), а минимальные — с эндофитным ( $58,6 \pm 5,6$  пг/мл). Смешанный рост карциномы также характеризовался повышенной концентрацией гастрин в сыворотке крови ( $81,3 \pm 6,7$  пг/мл), достоверно превышающей ( $p < 0,05$ ) таковую при эндофитной форме роста. Антральная локализация РЖ, напротив, сочеталась с более низкими уровнями гормона в крови, минимальные значения которых отмечены при смешанной ( $20,2 \pm 4$  пг/мл) и экзофитной



**Рис. 2.** Концентрация гастрин в сыворотке крови в зависимости от формы роста и локализации опухоли в желудке

( $21,5 \pm 4,1$  пг/мл) формах роста новообразования. При этом оба показателя были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым при эндофитном варианте роста, составившем  $42,3 \pm 4,9$  пг/мл.

При оценке зависимости уровня гастрин от стадии заболевания определили следующие закономерности (табл. 1). Локализация опухоли в проксимальном отделе желудка характеризовалась незначительными ( $p > 0,05$ ) различиями в концентрации гормона у подавляющего большинства больных с I, II и III стадиями РЖ. Только у больных с IV стадией заболевания отмечалась достоверно повышенная ( $p < 0,05$ ) концентрация гастрин в сыворотке крови по сравнению с аналогичным показателем у больных с I стадией заболевания. При локализации опухоли в теле желудка минимальная концентрация гастрин в сыворотке крови отмечена у больных с I стадией РЖ, а максимальная — со II стадией заболевания ( $p < 0,05$ ). Остальные различия у больных этой группы не были статистически достоверными. Что касается локализации новообразования в антральном отделе желудка, то у таких больных концентрация гастрин была сниженной по сравнению с контрольной группой и достигала лишь  $31,5 \pm 7,7$  пг/мл при I стадии заболевания. Дальнейшее развитие РЖ (II–IV стадия) сопровождалось еще более выраженным перманентным снижением этого показателя вплоть до  $15,2 \pm 5,7$  пг/мл у больных с IV стадией заболевания ( $p < 0,05$ ). При тотальном поражении желудка опухолью уровень гастрин в сыворотке крови, хотя и достоверно превышал аналогичный показатель у здоровых лиц, тем не менее он не отличался у больных с разными стадиями (I–IV) опухолевого процесса.

Таблица 1

Концентрация гастрин в сыворотке крови у больных в зависимости от стадии заболевания и локализации опухоли					
Стадии РЖ	Количество наблюдений, n	Концентрация гастрин при различных локализациях опухоли, пг/мл			
		Проксимальный отдел	Тело желудка	Антральный отдел	Тотальное поражение
I	6	$49,2 \pm 6,2$	$82,5 \pm 8,2$	$31,5 \pm 7,7$	$72 \pm 6,3$
II	20	$55 \pm 6,8$	$99,5 \pm 7,6$	$20,2 \pm 6,1$	$83,4 \pm 6,9$
III	35	$63,4 \pm 7,2$	$94,2 \pm 7,1$	$18,7 \pm 5,2$	$79 \pm 6,3$
IV	19	$65,2 \pm 6,1$	$83,4 \pm 6,3$	$15,2 \pm 5,7$	$73,2 \pm 5,4$

Концентрация гастрин в сыворотке крови больных в зависимости от морфологического варианта РЖ и локализации опухоли

Морфологический вариант РЖ	Количество наблюдений, n	Уровень гастрин при различных локализациях опухоли, пг/мл			
		Проксимальный отдел	Тело желудка	Антральный отдел	Тотальное поражение
Аденокарцинома	42	62,1 ± 7,3	93,2 ± 8,2	27,2 ± 7,1	72,5 ± 7,3
Carcinoma simplex	23	69,5 ± 7,3	86,1 ± 6,3	34,5 ± 5,4	82,3 ± 6,1
Carcinoma simplex mucocellulare	15	71,4 ± 8,2	84,2 ± 5,9	30,2 ± 7,4	78,9 ± 7,6

Анализ результатов определения уровня гастрин в сыворотке крови у больных с различными морфологическими вариантами карциномы желудка показал, что эти параметры оказались независимыми друг от друга. Об этом свидетельствует прежде всего отсутствие достоверных изменений концентрации гормона при различных морфологических вариантах РЖ в пределах групп больных с соответствующей локализацией процесса в желудке (табл. 2).

Таким образом, приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что у больных РЖ наблюдаются изменения концентрации гастрин в сыворотке крови, направленность которых зависит от ряда клинико-морфологических особенностей опухоли. Наиболее выраженной, например, оказалась зависимость уровня гормона от таких параметров, как локализация опухоли в желудке и форма ее роста. При этом низкие уровни гастринемии локализации РЖ в антральном отделе, по всей вероятности, обусловлены воздействием опухоли на G-клетки слизистой оболочки антрального отдела желудка с последующим снижением инкреции гормона. В пользу такого предположения свидетельствует и тот факт, что наименьшая концентрация гастрин у больных с этой локализацией опухоли наблюдалась при экзофитном росте РЖ, когда развитие неопластического процесса связано с первичным поражением СОЖ.

Требуется объяснения и выявленная нами гипергастринемия у больных с локализацией опухоли в теле желудка. Такую ситуацию можно попытаться связать с тем, что при указанных условиях роста РЖ неизбежно развивается гипацидность, способная оказывать стимулирующий эффект на G-клетки антрального отдела желудка по механизму обратной связи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык ЛС, Кузьмина ЗВ, Муравьева НИ и др. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли человека. М: Медицина, 1987, 221 с.
2. Зверков ИВ, Перов ЮЛ, Минушкин ОН и др. Гастроуденальные инкреторные клетки при язве двенадцатиперстной кишки с разным уровнем желудочной секреции. Арх патол 1990; 52 (10): 20–5.
3. Кушлинский НЕ, Клименков АА, Горбунов ОВ. Рецепторы эстрогенов в цитозольной фракции рака желудка. В: Тез докл симпозиум «Прогресс в лечении злокачественных новообразований». Чимкент, 1991: 193–200.
4. Лехтман АМ, Ломтев НГ. Гастрин и пепсиноген-1 в крови больных до и в различные сроки после гастрэктомии. Тез докл конф «Лучевая диагностика в онкологической практике». Фрунзе, 1988: 104–9.

5. Уголев АМ, Радбиль ОС. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. М: Наука, 1995, 283 с.

6. Хендерсон ДМ. Патифизиология органов пищеварения. М: Бино, 1997, 284 с.

7. Юшков ПВ. Рецепторы половых гормонов в слизистой оболочке желудка при его предраке и раке. Арх патол 1997; 59(3): 24–7.

8. Hallisey MT, Dunn JA, Fielding JW. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 1129–34.

9. Johanson J, Thilin L, Ferno M, Andren-Sandberg A. Estrogen receptors in gastric cancer. Acta Oncol 1991; 30: 870–2.

10. Kreuninger J, Lindeman J, Biemond I, et al. Serological parameters in assessment of degree of gastritis in healthy volunteers. Dig Dis Sci 1995; 4: 609–14.

11. Kuipers EJ, Pals G, Pena AS, et al. Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 153–6.

12. Lin JI, Wang JI, Wu MS, et al. Serum levels of pepsinogen I and gastrin in gastric carcinoma: the influence of Helicobacter pylori infection and tumor characteristics. Hepatogastroenterology 1993; 40: 600–3.

13. Marotta F, Hayakawa K, Mikami Y, et al. Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric acidity in antral atrophic gastritis. Gut 1990; 31: 279–81.

14. Schlemper RJ, van der Werf SD, Vandenbroucke JP, et al. Seroepidemiology of gastritis in Japanese and Dutch working populations: evidence for the development of atrophic gastritis that is not related to Helicobacter pylori. Gut 1995; 37: 199–204.

15. Watson SA, Steel RJ. Gastrin antagonists in the treatment of gastric cancer. Anticancer Drugs 1993; 4: 599–604.

## GASTRIN CONTENTS IN SERUM OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF GASTRIC TUMORS

Y.M. Stepanov, N.E. Kushlinskiy,  
I.I. Gritsenko, M.B. Sherbinina

**Summary.** Gastrin concentration in serum of 80 patients with gastric carcinoma as well as in control group was measured using radioimmunological method. The study covered various degrees, morphological variants and growth forms of gastric cancer as well as various tumor localizations in stomach. The results obtained showed hypergastrinemia in patients with tumors in corpus and hypogastrinemia in patients with antral localization of tumor. Proximal localization and total lesion did not differ in gastrin concentration in comparison with control. Maximal hormone level was revealed in patients with exophytous and minimal one in patients with endophytous forms of tumor growth. While gastrinemia level varied in patients with different stages of cancer it did not depend on morphological variant of gastric lesion.

**Key Words:** gastric cancer, gastrin, radioimmunoassay.