

Характеристика процессов липопероксидации и факторов системы антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка

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

*Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (КНЦ СО РАН),
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС)
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема рака желудка является нерешенной во всем мире, при этом хронический атрофический гастрит (ХАГ) повышает вероятность его развития в 15 раз. В России показатели заболеваемости раком желудка (РЖ) – одни из самых высоких, мужская заболеваемость здесь лидирует. Одним из ведущих механизмов молекулярной патологии мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Выраженность окислительной деструкции мембран зависит от сопутствующих заболеваний, способствуя возникновению и прогрессированию патологических процессов, развитию онкологического заболевания. В настоящее время проблема ПОЛ является нерешенной в биологических системах.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ПОЛ и антиоксидантной защиты при ХАГ и РЖ.

Материалы и методы. Изучены показатели у 45 пациентов с ХАГ и 50 больных РЖ. Контрольная группа представлена 50 практически здоровыми добровольцами, не имеющими гастроэнтерологических жалоб, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки желудка по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии.

Результаты. У больных ХАГ в плазме крови обнаруживалось увеличение малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы относительно контрольной группы. У больных ХАГ происходит активация перекисного окисления липидов, увеличение малонового диальдегида в 3,5 раза относительно нормальных величин. При этом сам организм борется с окислительным стрессом, увеличивая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы). У всех больных РЖ в плазме крови выявлялся выраженный окислительный стресс в виде повышения в 45 раз малонового диальдегида. Активность основного фермента антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) снижена при РЖ. Активирована каталаза, которая свидетельствует о выраженном окислительном стрессе и значительном повреждении сосудов, о массовом клеточном распаде. Активны ферменты глутатионового звена (глутатион-S-трансфераза и глутатионпероксидаза), антиоксидантный белок (церулоплазмин), которые также указывают на значительный окислительный стресс и выраженный интоксикационный синдром у больных РЖ.

Заключение. Углубленное изучение процессов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты в зависимости от стадии онкопроцесса и типов рака может использоваться для коррекции терапии и профилактики онкозаболеваний, а также в качестве маркеров прогрессирования и прогноза рака желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов, Восточная Сибирь.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Проект «Разработка и внедрение программного 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.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019).

Для цитирования: Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В. Характеристика процессов липопероксидации и факторов системы антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 63–70. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-63-70>.

Characteristics of lipid peroxidation processes and factors of the antioxidant defense system in chronic atrophic gastritis and gastric cancer

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

*Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”,
Research Institute of Medical Problems of the North
3G, Partizana Zheleznyaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The problem of gastric cancer remains unresolved throughout the world, while chronic atrophic gastritis (CAG) increases the likelihood of its development by 15 times. In the Russian Federation, the incidence of gastric cancer (GC) is among the highest, with it prevailing among males. One of the leading mechanisms in molecular pathology of membranes is lipid peroxidation (LPO). The severity of oxidative membrane damage depends on concomitant diseases, contributing to emergence and progression of pathological processes and development of cancer. Currently, the problem of LPO is unsolved in biological systems.

The aim of this study was to investigate the state of LPO and antioxidant defense system in CAG and GC.

Materials and methods. The parameters were studied in 45 patients with CAG and 50 patients with GC. The control group included 50 practically healthy volunteers without gastrointestinal complaints, who did not have changes in the gastric mucosa according to the fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) findings.

Results. In patients with CAG, an increase in malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase was found in the blood plasma compared with the control group. In patients with CAG, lipid peroxidation was activated, and the malondialdehyde level increased by 3.5 times relative to normal values. At the same time, the body fought against oxidative stress by increasing the activity of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase, catalase, glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase. All patients with GC showed pronounced oxidative stress in the blood plasma in the form of a 45-fold increase in malondialdehyde. The activity of the main antioxidant enzyme superoxide dismutase was reduced in GC. Catalase was activated, which indicated pronounced oxidative stress, significant damage to blood vessels, and massive cell death. Glutathione-related enzymes (glutathione S-transferase and glutathione peroxidase) and the antioxidant protein ceruloplasmin were activated, which also indicated significant oxidative stress and severe intoxication in patients with GC.

Conclusion. Depending on the stage and type of cancer, an in-depth study of lipid peroxidation and factors of the antioxidant defense system can be used to correct therapy and prevent cancer and can serve as markers of progression and prognosis in gastric cancer.

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes, Eastern Siberia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The project “Development and implementation of a software package for screening and early diagnosis of gastric cancer in terms of immune, prooxidant, and antioxidant systems to reduce mortality and disability rates among the population” was supported by the Krasnoyarsk Regional Science Foundation.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (Protocol No. 4 of 02.08.2019).

For citation: Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V. Characteristics of lipid peroxidation processes and factors of the antioxidant defense system in chronic atrophic gastritis and gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 63–70. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-63-70>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рака желудка является нерешенной во всем мире, при этом хронический атрофический гастрит повышает вероятность его развития в 15 раз. В России показатели заболеваемости раком желудка – одни из самых высоких, мужская заболеваемость здесь лидирует [1–3]. Низкие показатели выживаемости обусловлены поздней диагностикой злокачественного заболевания, низкой эффективностью лечения на конечных стадиях заболевания. Для рака желудка специфична региональная вариабельность, в 2 раза чаще заболевание встречается на Дальнем Востоке, в Восточной Сибири и на Севере европейской части России [4, 5]. Одним из ведущих механизмов молекулярной патологии мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Выраженность окислительной деструкции мембран зависит от сопутствующих заболеваний, способствуя возникновению и прогрессированию патологических процессов, развитию онкологического заболевания.

В настоящее время проблема ПОЛ является нерешенной в биологических системах. Согласно каскаду Корреа, предраковое состояние желудка (хронический атрофический гастрит), ассоциированное с инфицированием *Helicobacter pylori*, может трансформироваться в рак желудка (аденокарциному) [6–8]. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка запускают мембранодеструктивный процесс, образовавшиеся активные формы кислорода способствуют окислительным повреждениям тканей, усиливая процессы перекисного окисления липидов мембран клеток [9–11]. Не исключается роль токсических продуктов липопероксидации и свободных радикалов в развитии хронического перекисного стресса и трансформации в рак желудка. Прогрессирование злокачественного заболевания усугубляет нарушения в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (АОЗ), снижает противоопухолевую резистентность у пациентов с раком желудка, вызывает появление гисто-

токсической гипоксии и ухудшение тканевого дыхания, нарастание продуктов ПОЛ, замыкая порочный патогенетический круг [12–14].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены показатели у 45 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 50 больных раком желудка (РЖ). Контрольная группа представлена 50 практически здоровыми добровольцами, не имеющими гастроэнтерологических жалоб, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии. Исследование разрешено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019). Все этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, в исследовании соблюдались. Каждый включенный участник подтверждал свое добровольное участие в исследовании, подписывая форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Диагноз хронического атрофического гастрита верифицировался по клиническим данным, данным анамнеза, фиброэзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации. Диагностика РЖ осуществлялась врачами онкологами в Красноярском краевом онкологическом диспансере, с учетом полного комплекса инструментального и морфологического обследования. В данное исследование были включены больные РЖ, который ассоциирован с *Helicobacter pylori* и имеет гистологический вариант опухоли – аденокарциному.

Материалом исследования была венозная кровь, которая забиралась с 8.00 до 9.00 ч натощак из локтевой вены при поступлении пациента в стационар до начала патогенетической терапии. Наличие *H. pylori* выявляли у всех включенных в исследование пациентов иммуноферментным методом по определению титра специфических антител класса IgG к антигену CagA *H. pylori*. Если титр антител к *H. pylori* соответствовал 30 EIU и более, то результат оценивали как положительный, если показатель был менее 30 EIU – как отрицательный.

Дополнительно для хронического атрофического гастрита тела желудка проводилась серологическая диагностика по определению уровня пепсиногенов в сыворотке крови. Диагноз выраженного хронического атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка ставили при уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значении отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 – менее 3. Окончательный диагноз всегда верифицировался по результатам морфологического исследования слизистой оболочки желудка.

В сыворотке крови спектрофотометрическими методами определяли показатели ПОЛ и АОЗ: малоновый диальдегид (МАД), активность глутатион-S-трансферазы (ГСТ), глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), церулоплазмина (ЦП). По соотношению про- и антиоксидантных факторов рассчитывали интегральный коэффициент индивидуальной оценки окислительного стресса – коэффициент окислительного стресса (КОС):

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДК}_i/\text{ДК}_n) \times (\text{КД и СТ}_i/\text{КД и СТ}_n) \times (\text{ТБК} - \text{СОД}_i/\text{СОД}_n \times (\text{GSH}_i/\text{GSH}_n) \times (\alpha - \text{токоферол}_i/ - \text{АП}_i/\text{ТБК} - \text{АП}_n))}{\alpha - \text{токоферол}_n) \times (\text{ретинол}_i/\text{ретинол}_n)},$$

где i – уровень показателя обследуемых пациентов, n – уровень показателя сравнительной группы. При $\text{КОС} > 1$ регистрировали развитие окислительного стресса.

Проводился статистический анализ полученных результатов с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007) [15]. Определялись непараметрические данные: медиана и интерквартильный размах $Me (C_{25}-C_{75})$. Статистически значимые различия устанавливали при помощи рангового показателя Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверки научных гипотез считался равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили особенности систем ПОЛ и АОЗ в плазме крови больных с хроническим атрофическим гастритом и раком желудка. Показатель содержания МАД указывал на выраженность окислительного стресса в плазме крови. Продуктам перекисного окисления липидов противостоит активность ферментов антиоксидантной защиты СОД, КАТ, ГСТ, (ГПО) и действие антиоксидантного белка ЦП.

Медиана концентрации малонового диальдегида в плазме у больных ХАГ и РЖ увеличивалась относительно контрольной группы (таблица). У больных РЖ (аденокарциномой) обнаруживалось увеличение медианы концентрации малонового диальдегида в плазме по сравнению с больными ХАГ. Малоновый диальдегид считается конечным продуктом перекисного окисления липидов и является показателем процессов липопероксидации, запускаемых в клетках свободными радикалами и активными формами кислорода. Малоновый диальдегид, являясь активным образованием, может вступать в реакции с белками, углеводами и нуклеиновыми кислотами, а сформированные комплексы снижают их биологическую активность.

Липопротеиновые частицы (липопротеиды очень низкой, низкой и высокой плотности) являются необходимым компонентом процессов перекисного окисления липидов в крови. Измененные липопротеиды повреждают эндотелиальную выстилку сосудов крови, способствуя появлению атеросклероза. Значительное увеличение МДА в плазме крови больных ХАГ и РЖ указывает на избыточное образование активных форм кислорода (АФК), которые становятся альтерирующим фактором эндотелия кровеносных сосудов.

Медиана концентрации супероксиддисмутазы в плазме повышалась у больных ХАГ относительно контрольной группы. В противоположность у больных раком желудка обнаруживалось снижение медианы концентрации СОД по сравнению с группой больных ХАГ. Супероксиддисмутаза – важнейший фермент антиоксидантной защиты, на стадии одноэлектронного восстановления кислорода прерывает цепь свободно-радикальных процессов в начале своего зарождения с образованием супероксидного анион-радикала. В плазме крови активна экстрацеллюлярная изоформа СОД. Увеличение ее активности, как правило, свидетельствует о нарастании количества свободных радикалов и активных форм кислорода в межклеточной жидкости, либо избыточная продукция данного фермента обусловлена повышенной активностью клеток глии и фибробластов.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в плазме крови у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка относительно контрольной группы, Me (C ₂₅ -C ₇₅)			
Показатель	Контроль, n = 50 (1)	ХАГ, n = 45 (2)	РЖ, n = 50 (3)
МДА, мкмоль/л г белка	1,6 (0,96–2,24)	5,24 (4,38–5,88) p ₁₋₂ < 0,001	56,35(32,46–101,74) p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001
СОД, ед/мин/л г белка	204,41 (151,05–250,32)	570,5 (314–670,8) p ₁₋₂ < 0,001	235,2 (133,7–462,27) p ₂₋₃ < 0,001
КАТ, мкмоль/с/л г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,66 (0,42–0,71) p ₁₋₂ = 0,03	0,87 (0,67–1,01) p ₁₋₃ = 0,02
ГСТ, ммоль/мин/л г белка	41,3 (37,7–42,64)	70,6 (63,5–105,7) p ₁₋₂ < 0,001	83,5 (79,3–110,6) p ₁₋₃ < 0,001
ГПО, мкмоль/л г белка	105,9 (81,19–162,38)	177,5 (150,1–236,05) p ₁₋₂ = 0,007	168,6 (158,7–211,5) p ₁₋₃ = 0,05
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,0)	149,6 (113,7–189,8)	375,8 (282,9–826,06) p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001

Примечание. Статистически значимые различия между группой больных ХАГ и контрольной группой – p₁₋₂, между группой больных РЖ и контрольной группой – p₁₋₃, между группой больных ХАГ и группой больных РЖ – p₂₋₃.

Медиана концентрации каталазы в плазме крови увеличивалась у больных ХАГ и РЖ относительно контрольной группы. Значительный уровень активности каталазы свидетельствует о повреждении эндотелия кровеносных сосудов в результате окислительного стресса. У каталазы отсутствует внеклеточная изоформа, следовательно, высокая ее активность в плазме крови обусловлена массивным клеточным распадом, что доказывает гистодеструктивные процессы при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка.

В борьбе с эндотоксикозом участвует глутатионовое звено антиоксидантной защиты. Медиана концентрации глутатион-S-трансферазы в плазме у больных ХАГ и РЖ увеличивалась относительно контрольной группы. У больных ХАГ и РЖ медиана концентрации глутатион-S-трансферазы в плазме была существенно выше, чем у лиц контрольной группы, как и медиана концентрации глутатионпероксидазы. Вероятно, увеличение активности этих ферментов демонстрирует выраженность интоксикационного синдрома, присутствие окислительного стресса и недостаточную эффективность работы антиоксидантной системы защиты у больных ХАГ и РЖ.

Медиана уровня церулоплазмينا у больных раком желудка была значительно увеличена относительно всех остальных исследуемых групп, что доказывает усиление окислительного стресса при РЖ в результате сочетанного действия различных патогенетических факторов. Церулоплазмин является важнейшим антиоксидантным медьсодержащим гликопротеином, обладающим ферроксидазной и супероксидустранивающей активностью. Белок церулоплазмин ингибирует супероксидное и ферритин-зависимое перекисное окисление липидов в липопротеиновых частицах плазмы крови. По соотношению про- и антиоксидантных компонентов определен КОС при хроническом атрофическом гастрите (3,5) и раке желудка (45).

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХАГ в плазме крови обнаружено увеличение уровня малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы относительно контрольной группы. Таким образом, у больных ХАГ происходит активация перекисного окисления липидов, увеличение малонового диальдегида в 3,5 раза относительно нормальных величин. При этом сам организм борется с окислительным стрессом, увеличивая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы). Показатели ПОЛ и АОЗ при ХАГ доказывают наличие клеточно-деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка при инфицировании *Helicobacter pylori*.

У всех больных РЖ в плазме крови выявлялся выраженный окислительный стресс в виде повышения в 45 раз содержания малонового диальдегида. Активность основного фермента антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) снижена при РЖ. Активированная каталаза свидетельствует о массовом клеточном распаде и значительном повреждении сосудов. Активны ферменты глутатионового звена (глутатион-S-трансфераза и глутатионпероксидаза), антиоксидантный белок (церулоплазмин), которые также борются с окислительным стрессом и выраженным интоксикационным синдромом у больных РЖ. У больных РЖ выявляются разнонаправленные сдвиги в активности ферментов антиоксидантной системы. По сравнению с ХАГ снижена активность главного фермента супероксиддисмутазы, что отражает классический вариант перекисной теории канцерогенеза [16] с угнетением антиоксидантных ферментов.

Работа ферментов антиоксидантной защиты при раке желудка имеет неоднозначные изменения: активность супероксиддисмутазы снижается, при этом увеличивается активность второй линии защиты (глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы).

Вероятней всего, данные процессы обусловлены следующим. Повышение содержания АФК вызывает истощение ферментативной активности АОЗ. АФК атакуют интенсивно тиоловые белки, взаимодействуя с SH-группой, изменяя их структурную модификацию. Данные белки являются ключевыми ферментами метаболизма нуклеотидов, углеводов, системы антирадикальной защиты (ферменты глутатионового звена АОЗ). Данная модификация усиливает образование супероксид анион-радикала, следовательно, процесс образования АФК только нарастает.

При РЖ обнаруживаются гипоксические процессы в клетке, усиливающие нитратредуктазную активность. Увеличенный синтез NO взаимодействует с избыточным количеством супероксид анион-радикала с образованием пероксинитрита, вызывающего формирование нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами. Образовавшиеся продукты препятствуют апоптозу опухолевых клеток и способствуют усилению их метастазирования. Опухолевый процесс при РЖ связан с увеличенной продукцией активных форм кислорода, которые при высокой концентрации могут необратимо повредить клетки опухоли, при этом сами выступают фактором ее прогрессии. Усиление процессов свободно-радикального окисления липидов мембран, их взаимодействие с продуктами ПОЛ приводит к изменениям в липидно-белковых доменах. Все это способствует злокачественной трансформации, инвазивности, неконтролируемому росту и метастазированию опухоли [17], влияет на состояние ферментов антиоксидантной системы, выполняющих значительную роль при злокачественном процессе [18, 19]. Таким образом, у больных РЖ обнаруживается дисбаланс антирадикальной защиты, который способствует лучшему выживанию опухолевых клеток и прогрессированию опухоли.

На активацию процессов свободно-радикального окисления указывают полученные нами результаты об усилении ПОЛ в плазме крови больных ХАГ и РЖ. При этом содержание продуктов ПОЛ и выраженные нарушения сочетанной работы системы антиоксидантных ферментов в плазме крови увеличивались у больных с РЖ [20]. Углубленное изучение ПОЛ – АОЗ в зависимости от стадии онкопроцесса и типов рака может использоваться для коррекции терапии и профилактики онкозаболеваний, а также в качестве маркеров прогрессирования и прогноза рака желудка [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке же-

лудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, доказало важность данных биохимических процессов в патогенезе заболеваний. При ХАГ выявляется усиление процессов перекисного окисления липидов, которое организм пытается компенсировать активацией ферментативного звена АОЗ. Коэффициент окислительного стресса при ХАГ равен 3,5, т. е. конечных продуктов липопероксидации у больных ХАГ в 3,5 раза больше, чем у здоровых людей. Усиление процессов перекисного окисления липидов при хроническом атрофическом гастрите, вероятно, обусловлено морфологическими изменениями клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ). Чем выше КОС, тем больше структурных изменений в СОЖ. Следовательно, раннее выявление показателей ПОЛ и АОЗ позволяет выделить среди больных ХАГ группу риска, которые нуждаются в более эффективной патогенетической терапии, направленной на устранение атрофических изменений в слизистой оболочке желудка.

При РЖ выявляется рост опухоли, опухолевая интоксикация, прогрессирующее разрушение нормальной СОЖ, ареактивность иммунной системы и т.д. Все это вызывает чрезмерное усиление процессов перекисного окисления липидов, коэффициент окислительного стресса равен 45. АОЗ неэффективна, ПОЛ, разрушая мембраны, усиливает распад клеток и тканей, утяжеляет клиническое течение больных с РЖ, отсюда и неэффективность терапии на поздних стадиях злокачественного заболевания. Установленные нарушения работы АОС оказывают значительное влияние на жизнеспособность раковой клетки и ее функциональную полноценность. Дисбаланс между процессами липопероксидации и факторами системы антиоксидантной защиты тесно связан с энзимными изменениями в обмене нуклеотидов, регулируя друг друга по принципу обратной связи. Развитие окислительного стресса сопровождается структурной модификацией биологических мембран, ферментов, нуклеотидов. От выраженности всех этих нарушений зависит интенсивность метаболических процессов и патогенетическая перестройка на клеточном уровне. Таким образом, ключевым вопросом в развитии РЖ является баланс между прооксидантами и антиоксидантами. Ранняя диагностика больных ХАГ, комплексная их патогенетическая терапия позволит уменьшить количество больных с трансформацией в РЖ и снизит общие показатели смертности и инвалидизации населения России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, ле-

- чение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 2: 3–7.
2. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Современная Гастроэнтерология*. 2013; 1 (69): 72–79.
 3. Вернигородский С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 1 (9): 4–7.
 4. Волкова Н.Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор). *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (31): 1617–1620.
 5. 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; 6 (18): 22–27.
 6. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В., Стадник Е.А., Голубев Н.Н. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7 (2): 44–58.
 7. Степанов Ю.М., Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом. *Гастроэнтерология*. 2013; 4 (50): 23–33.
 8. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В. *Поликлиника*. 2012; 1 (1): 102–106.
 9. Adamu M.A., Weck M.N., Rothenbacher D. et al. 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; 128: 1652–1658.
 10. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 211–217.
 11. Graham D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015; 148 (4): 719–731.
 12. Watari J., Chen N., Amenta P.S. et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *J. Watari. World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5461–5473.
 13. Yoshida T. et al. 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; 134 (6): 1445–1457.
 14. 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: 425.
 15. Павлович И.М., Гордиенко А.В., Бацков С.С. и др. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013; 2: 32–35.
 16. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алматы: КазНТУ, 2003: 706.
 17. Hryniewicz-Jankowska A., Augoff K., Biernatowska A., Podkalicka J., Sikorski A.F. Membrane rafts as a novel target in cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2014; 1845 (2): 155–165. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.01.006.
 18. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма. *Вопросы онкологии*. 1999; 45 (5): 538–541.
 19. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестник Южного научного центра РАН*. 2008; 4 (2): 93–98.
 20. Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Малинин С.А., Каминский Г.В., Маслов А.А., Кит О.И. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440>
 21. Bandu R., Mok H.J., Kim K.P. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2016; 37 (2): 107–138. DOI: 10.1002/mas.21510.
 22. Yan G., Li L., Zhu B., Li Y. Lipidome in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 33429–33439. DOI: 10.18632/oncotarget.7960.

Вклад авторов

Смирнова О.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. Цуканов В.В., Каспаров Э.В. – редактирование. Синяков А.А. – сбор и обработка клинического материала, статистическая обработка данных. Москаленко О.Л. – сбор и клинического обработка материала, статистическая обработка данных. Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С. – сбор и обработка клинического материала.

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-3992-9207.

Цуканов Владислав Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-9980-2294.

Синяков Александр Александрович, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-4474-1893.

Москаленко Ольга Леонидовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4268-6568.

Елманова Нина Георгиевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6073-0601.

Овчаренко Елизавета Сергеевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6884-7871.

Каспаров Эдуард Вильямович, д-р мед. наук, профессор, директор НИИ МПС, КНЦ СО РАН, зам. директора КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-5988-1688.

✉ **Смирнова Ольга Валентиновна**, e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2020

Подписана в печать 28.12.2020