

М.А. Даренская¹, О.В. Смирнова², Э.В. Каспаров², Л.А. Гребёнкина¹,
А.А. Синяков², Л.И. Колесникова^{1,3}, С.И. Колесников^{1,4}

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера,
Красноярск, Российская Федерация

³ Иркутский государственный университет, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Оценка активности липопероксидных реакций у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом на фоне инфицирования *H. pylori*

Обоснование. Недостаточно сведений о течении процессов липопероксидации-антиоксидантной защиты у мужчин среднего возраста, которые входят в группу риска развития онкологических заболеваний желудка по каскаду Корреа. **Цель работы** — провести анализ активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом в сочетании и без наличия *Helicobacter pylori*. **Методы.** Обследовано 173 мужчины среднего возраста с установленным диагнозом хронического гастрита, которые были разделены на 4 группы: 1-я — пациенты с хроническим гастритом без наличия *H. pylori* (n=58), 2-я — пациенты с хроническим гастритом в сочетании с *H. pylori* (n=61), 3-я — пациенты с хроническим атрофическим гастритом без наличия *H. pylori* (n=28), 4-я — пациенты с хроническим атрофическим гастритом в сочетании с *H. pylori* (n=26). Оценка содержания показателей системы липопероксидации и активности антиоксидантных компонентов производилась с помощью спектрофотометрических методов исследования. **Результаты.** Инфицирование *H. pylori* при хроническом и хроническом атрофическом гастритах сопровождается значительными изменениями в системе перекисного окисления липидов, а также компонентах антиоксидантной защиты в виде накопления первичных и конечных продуктов, недостаточной активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы) и снижения содержания восстановленного глутатиона. Использование интегрирующего коэффициента для оценки степени выраженности прооксидантной активности подтверждает развитие антиоксидантной недостаточности у пациентов данных групп. **Заключение.** У пациентов, страдающих хроническим и хроническим атрофическим гастритами, сочетающимися с инфекцией *H. pylori*, установлены более выраженное прогрессирование реакций окислительного стресса и значительная недостаточность антиоксидантных факторов в сравнении с пациентами с данными формами гастрита без *H. pylori*.

Ключевые слова: хронический гастрит, хронический атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, липопероксидация, антиоксидантная защита. (Для цитирования: Даренская М.А., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Гребёнкина Л.А., Синяков А.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Оценка активности липопероксидных реакций у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом на фоне инфицирования *H. pylori*. Вестник РАМН. 2019;74(3):149–156. doi: 10.15690/vramn1087)

Обоснование

Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*-инфекцией, является одним из самых распространенных заболеваний населения Земли [1–5]. *H. pylori* — основной патогенетический фактор развития хронического гастрита, причем **выраженность** заболевания зависит от вирулентности штаммов данной бактерии [3]. Наличие инфекции *H. pylori* может способствовать формированию серьезных изменений слизистой оболочки желудка дистрофического, а также атрофического характера, что в конечном итоге инициирует развитие рака желудка [6]. В соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), *H. pylori*-инфекция относится к канцерогенам I класса. Существенно влияют на степень выраженности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*-инфекцией, такие факторы, как генетическая предрасположенность и индивидуальная реакция организма в ответ на инфицирование [7]. Выяснено, что активация иммунного ответа на внедрение *H. pylori* носит вялотекущий, длительный характер и зачастую не

заканчивается полноценной элиминацией возбудителя, что способствует развитию хронического воспаления [8]. Согласно последним данным, ведущая роль принадлежит нарушениям антигенспецифического реагирования лимфоцитов, обусловленным в большей мере дисрегуляцией продукции цитокинов [9–11]. Имеются данные, что при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, иммунные нарушения вызывают развитие окислительного стресса, который способствует усилению иммунной недостаточности [12]. Ряд иммунологических нарушений активизирует провоспалительные интерлейкины, а рост активных форм кислорода стимулирует выработку интерлейкина 8, который способствует усугублению иммунных расстройств в слизистой оболочке желудка больных [13].

В последнее время значительный интерес представляют исследования относительно изучения окислительного стресса и активности антиоксидантной защиты при различных формах хронических гастритов, имеющих ассоциацию с *H. pylori* [14]. Также крайне актуальным является изучение действия ряда препаратов с антиоксидантными свойствами в лечении данного рода заболеваний: в частности, продемонстрирована эффективность связывания активных форм кислорода ионами висмута и их способ-

ность существенно снижать выраженность повреждений ДНК в клетках эпителия слизистой оболочки желудка [15, 16]. Установлено также, что такие показатели, как частота и выраженность изменений слизистой оболочки желудка на фоне гастрита, увеличиваются с возрастом больного и зависят от места и условий проживания человека, что определенно связано с инфицированностью *H. pylori* [17, 18]. Особенно исследование актуально для мужчин среднего возраста, которые входят в группу риска согласно каскаду Корреа (Correa) [6].

Цель работы — провести анализ активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом в сочетании и без наличия *H. pylori*.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное одномоментное нерандомизированное контролируемое многоцентровое выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения во все группы явились мужской пол, средний возраст (от 45 до 59 лет), информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из всех групп явились наличие ВИЧ-инфекции, гепатита, туберкулеза, язвенной болезни желудка, острых и хронических заболеваний в фазе обострения, употребление антибактериальных и нестероид-

ных противовоспалительных препаратов, глюкокортико-стероидов; отказ от участия в научном исследовании.

Условия проведения

Центры, принявшие участие в исследовании: ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск); ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (Красноярск); ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (Иркутск); МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва). Клиническое обследование мужчин всех исследуемых групп осуществлялось в гастроэнтерологическом отделении ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (Красноярск). Включение пациентов в исследование, взятие биологического материала проводилось при поступлении больных в стационар до начала терапии. Контрольная группа была сформирована из мужчин, проходящих плановую диспансеризацию.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2013–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

Анализ крови у всех участников исследования производили утром натощак из локтевой вены в объеме 10 мл однократно.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценка изменений состояния системы липопероксидации [концентрации первичных (диеновые конъюгаты)

M.A. Darenskaya¹, O.V. Smirnova², E.V. Kasparov², L.A. Grebenkina¹,
A.A. Sinyakov², L.I. Kolesnikova^{1, 3}, S.I. Kolesnikov^{1, 4}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Science Center SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Evaluation of the lipid peroxidation reactions activity in middle-aged men with chronic gastritis on the background of *H. pylori* infection

Background: There is not enough information about the course of the processes of lipid peroxidation-antioxidant defense in middle-aged men who are at risk of developing gastric cancer on the Correa cascade. **Aims:** To analyze of the processes of lipid peroxidation activity and antioxidant defense in men with chronic gastritis and chronic atrophic gastritis in combination with and without the presence of *Helicobacter pylori*. **Materials and methods:** 173 middle-aged men with an established diagnosis of chronic gastritis were examined, which were divided into 4 groups: group 1 — patients with chronic gastritis without *H. pylori* (n=58), group 2 — patients with chronic gastritis in combination with *H. pylori* (n=61), group 3 — patients with chronic atrophic gastritis without *H. pylori* (n=28), group 4 — patients with chronic atrophic gastritis in combination with *H. pylori* (n=26). Evaluation of the content of parameters of the lipid peroxidation system and the antioxidant components activity using spectrophotometric research methods was carried out. For statistical analysis, the software package Statistica 7.0 (Stat Soft, USA) was used. The study was conducted during 2013–2015. **Results:** Infection *H. pylori* with chronic and chronic atrophic gastritis accompanied by significant changes in the system of lipid peroxidation, and antioxidant defense components in the form of primary and accumulation of end products, insufficient activity of antioxidant enzymes — superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase and reducing content of reduced glutathione. The use of an integrating factor to assess the severity of prooxidant activity confirms the development of antioxidant deficiency in patients of these groups. **Conclusions:** In patients with chronic and chronic atrophic gastritis, combined with *H. Pylori* infection, a more pronounced progression of oxidative stress reactions and a significant lack of antioxidant factors were found in comparison with patients with these forms of gastritis without *H. pylori*.

Keywords: chronic gastritis, chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, lipid peroxidation, antioxidant defense.

(For citation): Darenskaya MA, Smirnova OV, Kasparov JeV, Grebenkina LA, Sinyakov AA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Evaluation of the lipid peroxidation reactions activity in middle-aged men with chronic gastritis on the background of *H. pylori* infection. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):149–156. doi: 10.15690/vramn1087

и конечных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов] и антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмينا).

Анализ в подгруппах

Всего для достижения цели исследования были сформированы 4 клинические группы и группа сравнения.

Критерии включения в контрольную группу (группа № 1): отсутствие гастроэнтерологических жалоб и гастроэнтерологического анамнеза, изменений слизистой оболочки желудка; отсутствие *H. pylori*, уровень пепсиногена-1 >50 мкг/л и соотношение пепсиноген-1/пепсиноген-2 >3.

Критерии включения в группу пациентов с хроническим гастритом (группа № 2): наличие диагноза «Хронический гастрит» (установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, нормального содержания пепсиногенов в сыворотке крови и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка в области большой и малой кривизны тела желудка на основании фиброэзофагогастродуоденоскопии; отсутствие *H. pylori*).

Критерии включения в группу пациентов с хроническим гастритом с *H. pylori*-инфекцией (группа № 3): наличие у пациентов *H. pylori*, а также критериев включения, специфичных для группы № 2.

Критерии включения в группу пациентов с хроническим атрофическим гастритом (группа № 4): наличие диагноза «Хронический гастрит» (дополнительно к критериям включения, специфичным для группы с хроническим гастритом, выявлялись атрофические изменения слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации на основании фиброэзофагогастродуоденоскопии). Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки желудка ставили при значениях пепсиногена-1 <25 мкг/л и показателе отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 <3, морфологических признаках атрофических изменений слизистой оболочки желудка, полученных в результате прицельной биопсии, а также отсутствие *H. pylori*. В случае если значения пепсиногена-1 составляли от 25 до 50 мкг/л и при отношении пепсиноген-1/пепсиноген-2 >3, а также при наличии морфологических признаков атрофии слизистой оболочки желудка, заболевание оценивали как легкой и средней степени атрофии тела желудка.

Критериями включения в группу пациентов с хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*-инфекцией (группа № 5) явились помимо критериев включения, специфичных для группы № 4, также наличие у пациентов *H. pylori*.

Диагнозы хронического гастрита и хронического атрофического гастрита выставлялись врачом-гастроэнтерологом при обследовании на основании фиброэзофагогастродуоденоскопии, клинико-эпидемиологических данных и результатов гистологического исследования на основе модифицированной Сиднейской классификации. С помощью фиброэзофагогастродуоденоскопии были получены пять биоптатов от каждого пациента: у 2 — из антрального отдела по большой и малой кривизне на расстоянии 2–3 см от привратника, у 2 — из тела желудка по большой и малой кривизне на расстоянии 8 см от кардии, у 1 — из угла желудка. Диагноз верифицировался как хронический (неатрофический) гастрит, при наличии гистологических изменений в трех и более биоптатах. Проводили оценку секреторной функции желудка мето-

дом рН-метрии (системы «Гастроскан»). Дополнительно всем пациентам, входившим в исследование, проводили измерение содержания пепсиногенов в сыворотке крови иммуноферментным методом. Также диагноз выраженного атрофического гастрита антрального отдела подтверждался уровнем пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и отношением пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3 на фоне атрофических изменений слизистой оболочки желудка, подтвержденных прицельной биопсией. В случае с атрофическим хроническим гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*, исключалась аутоиммунная природа хронического гастрита (проводилось исследование на антитела к париетальным клеткам желудка). С помощью иммуноферментного метода во всех исследуемых группах определяли титр специфических антител к антигену CagA. При определении *H. pylori* в качестве положительного результата считали титры антител ≥ 30 ЕІU, в качестве отрицательного — <30 ЕІU. Таким образом, были сформированы группы с/без *H. pylori*-инфекции.

Методы регистрации исходов

Для оценки состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), а также уровни супероксиддисмутазы, каталазы (CAT), глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионпероксидазы (GPO), церулоплазмينا (CP) [19]. Для более информативного анализа интенсивности реакций окислительного стресса производили расчет интегрального показателя — коэффициента окислительного стресса (КОС), который отражает соотношение показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты пациента к среднегрупповым значениям показателей контрольной группы [20]. В норме КОС стремится к условной 1, при его увеличении свыше 1 диагностируют развитие окислительного стресса [21].

Этическая экспертиза

Обязательной процедурой включения мужчин в одну из групп являлось получение информированного согласия на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (протокол № 11 от 11.11.2013).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 и Microsoft Excel, 2007. Определение близости к нормальному закону распределения количественных признаков осуществляли с помощью визуально-графического метода и критериев согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. На основании проведенного анализа выборка была охарактеризована как неправильно распределенная, вследствие чего для описания статистических различий между группами был использован критерий Манна–Уитни. При представлении количественных биохимических данных приводили следующие характеристики: медиану (Me), 25% (C_{25}) и 75% (C_{75}) квартили. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным <0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 173 мужчины среднего возраста (от 45 до 59 лет) с хроническими гастритами, которые были разделены на 4 группы: 1-я — пациенты с хроническим гастритом без *H. pylori* (ХГ; $n=58$, средний возраст $46,3 \pm 1,9$ года), 2-я — пациенты с хроническим гастритом в сочетании с *H. pylori* (ХГ с *H. pylori*; $n=61$, средний возраст $50,4 \pm 3,9$ года), 3-я — пациенты с хроническим атрофическим гастритом без *H. pylori* (ХАГ; $n=28$, средний возраст $51,2 \pm 4,9$ года), 4-я — пациенты с хроническим атрофическим гастритом в сочетании с *H. pylori* (ХАГ с *H. pylori*; $n=26$, средний возраст $49,1 \pm 4,4$ года). В качестве контроля использовали данные практически здоровых мужчин ($n=63$, средний возраст $48,7 \pm 3,9$ года). Во всех группах больных и контрольной группе проводили оценку интенсивности процессов липопероксидации-антиоксидантной защиты с помощью спектрофотометрических методов исследования.

Основные результаты исследования

Показатели про- и антиоксидантного статуса в исследуемых группах представлены в табл. Как показано в табл., значения первичных (ДК) и конечных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов статистически значимо возрастали относительно контрольных значений в группах ХГ с носительством *H. pylori* ($p_{1-3}=0,04$ и $p_{1-3}=0,02$), ХАГ ($p_{1-4}=0,03$ и $p_{1-4}=0,001$), ХАГ с *H. pylori* ($p_{1-5}=0,03$ и $p_{1-5}=0,001$). Значимые различия в отношении данных показателей в группах ХГ с *H. pylori*, ХАГ, ХАГ с *H. pylori* были зафиксированы также и в сравнении с группой ХГ (ДК: $p_{2-3}=0,047$; $p_{2-4}=0,03$; $p_{2-5}=0,03$; МДА: $p_{2-3}=0,02$; $p_{2-4}=0,01$; $p_{2-5}=0,01$).

При исследовании ферментативного звена системы антиоксидантной защиты мы получили данные о снижении концентрации супероксиддисмутазы в плазме у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно

контрольной группы ($p_{1-3}=0,02$; $p_{1-4}=0,001$; $p_{1-5}=0,001$) и группы ХГ ($p_{2-3}=0,02$; $p_{2-4}=0,01$; $p_{2-5}=0,01$). Также происходило уменьшение концентрации каталазы в плазме у больных ХАГ ($p_{1-4}=0,03$) и ХАГ с *H. pylori* ($p_{1-5}=0,03$) относительно контрольной группы и группы больных ХГ ($p_{2-4}=0,03$ и $p_{2-5}=0,03$ соответственно). Концентрация глутатион-S-трансферазы в плазме крови у больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* снижалась по сравнению с контрольной группой ($p_{1-3}=0,01$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$) и группой больных ХГ ($p_{2-3}=0,01$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$). Концентрация глутатионпероксидазы в плазме уменьшалась в группах больных ХГ с *H. pylori*, ХАГ и ХАГ с *H. pylori* относительно контрольной группы ($p_{1-3}=0,041$; $p_{1-4}=0,034$; $p_{1-5}=0,029$).

Оценка степени выраженности прооксидантных реакций с помощью коэффициента окислительного стресса у больных всех групп показала следующие результаты: КОС (ХГ с *H. pylori*) 8,75 ($p_{1-3}<0,001$), КОС (ХАГ) 15,5 ($p_{1-4}<0,001$) и КОС (ХАГ с *H. pylori*) 22,4 ($p_{1-5}<0,001$) (рис.).

Нежелательные явления

Случаи нежелательных явлений отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало наличие статистически значимых изменений в группах мужчин среднего возраста с различными формами гастритов. У всех обследованных больных выявлено усиление реакций перекисного окисления липидов с развитием антиоксидантной недостаточности.

Обсуждение основного результата исследования

Хронический гастрит — полиэтиологическое заболевание, развитие которого связано с непосредственным

Таблица. Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в плазме у больных хроническим гастритом (ХГ) и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией относительно контрольной группы

Показатели	Контрольная группа (1) $n=63$		ХГ (2) $n=58$		ХГ с <i>H. pylori</i> (3) $n=61$		ХАГ (4) $n=28$		ХАГ с <i>H. pylori</i> (5) $n=26$	
	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$
ДК, мкмоль/л	1,15	0,88–1,38	1,21	1,88–2,3	2,4	1,24–2,1	2,6	1,5–2,41	2,7	1,5–2,41
					$p_{1-3}=0,04$; $p_{2-3}=0,047$		$p_{1-4}=0,03$; $p_{1-4}=0,03$		$p_{1-5}=0,03$; $p_{1-5}=0,03$	
МДА, мкмоль/ 1 г белка	1,6	0,96–2,24	1,7	0,92–2,24	2,1	1,42–2,8	2,24	1,48–3,08	2,32	1,9–3,5
					$p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$		$p_{1-4}=0,001$; $p_{2-4}=0,01$		$p_{1-5}=0,001$; $p_{2-5}=0,01$	
SOD, ед/мин/ 1 г белка	204,41	151,05–250,3	209,4	133,5–232,2	187,6	141,6–223,3	179,5	161–219,8	177,5	164–220,4
					$p_{1-3}=0,006$; $p_{2-3}=0,004$		$p_{1-4}=0,004$; $p_{1-4}=0,003$		$p_{1-5}=0,001$; $p_{1-5}=0,005$	
САТ, мкмоль/с/ 1 г белка	0,27	0,16–0,39	0,2	0,11–0,3	0,18	0,12–0,29	0,16	0,1–0,31	0,13	0,1–0,23
							$p_{1-4}=0,03$; $p_{2-4}=0,03$		$p_{1-5}=0,03$; $p_{2-5}=0,03$	
GST, ммоль/мин / 1 г белка	41,3	37,7–42,64	40,1	27,7–42,4	28,2	24,9–51,7	24,6	13,5–45,5	22,6	12,5–50,1
					$p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,01$		$p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$		$p_{1-5}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$	
GPO, мкмоль/мин /1 г белка	105,9	81,19–162,38	107,5	81,19–162,3	95,02	68,9–102,1	87,5	70,1–104,05	84,5	62,1–100,5
					$p_{1-3}=0,041$		$p_{1-4}=0,034$		$p_{1-5}=0,029$	
СР, мг/л	192,5	157,5–227,5	193,5	157,5–217,3	167,2	132,0–186,3	159,6	123,7–189,8	157,6	113,7–190,8

Примечание: ДК — диеновые конъюгаты; МДА — малоновый диальдегид; SOD (superoxiddismutaza) — супероксиддисмутаза; САТ (catalase) — каталаза; GST (glutathione S-transferases) — глутатион-S-трансфераза; GPO (glutathione peroxidase) — глутатионпероксидаза; СР (ceruloplasmin) — церулоплазмин.

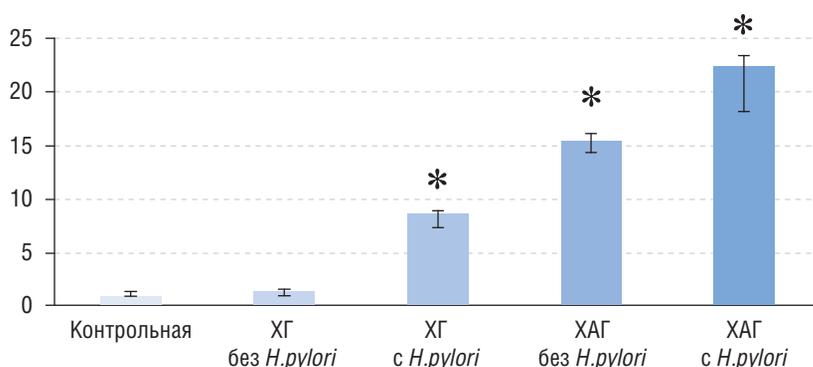


Рис. Значения коэффициента окислительного стресса в группах пациентов с хроническим и хроническим атрофическим гастритами без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией

Примечание. * — статистически значимые различия с контрольной группой. ХГ — хронический гастрит, ХАГ — хронический атрофический гастрит.

воздействием экзо- или эндогенных факторов на слизистую оболочку желудка или опосредованным их влиянием через дисбаланс в иммунных, нейрогормональных механизмах регуляции [22–24]. Одним из ведущих факторов патогенеза хронического гастрита и показателем, характеризующим тяжесть его течения, является наличие инфицированности *H. pylori*. В нашем исследовании было выявлено, что наличие данной инфекции у больных приводит к значительной активации процессов липопероксидации в виде увеличения концентрации продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, причем в группе с хроническим атрофическим гастритом изменения носили более выраженный характер. В настоящее время установлено, что инфекция *H. pylori* индуцирует развитие хронического воспаления, а далее способствует развитию окислительного стресса в иммунокомпетентных и эпителиальных клетках желудка, тем самым поддерживая активность воспалительного процесса и негативно влияя на перестроечные изменения слизистой оболочки желудка [25, 26]. Вследствие активной генерации активных форм кислорода нейтрофилами, а также зависимости нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка от степени контаминации *H. pylori* можно предположить наличие высокой степени контаминации у больных с хроническими атрофическими изменениями. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследователей, согласно которым у больных *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом в период обострения возрастает концентрация свободных радикалов не только в пораженной ткани, но и в плазме крови и эритроцитах [27]. Так как продукты перекисного окисления липидов относят к токсическим высокореакционным соединениям, оказывающим значительное повреждающее действие на липопротеиды, белки и нуклеиновые кислоты, их повышение может крайне негативно сказываться на состоянии организма в целом [28, 29].

Известно, что окислительный стресс, зависимый от силы и длительности патологического процесса, может инициировать как гибель клеток, так и включение адаптивных механизмов, которые приводят к росту редокс-статуса в клетке и возникновению новых соотношений активных форм кислорода/антиоксидантов [30, 31]. В исследовании установлено, что у пациентов с хроническими гастритами на фоне *H. pylori*, как в сравнении с контролем без *H. pylori*, отмечалось значимое уменьшение уровня основного фермента — супероксиддисмутазы.

Определено, что даже незначительное смещение ее активности является сигналом о сдвиге равновесия в сторону доминирования прооксидантных факторов, поскольку из-за высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при умеренном воздействии не меняется [32]. Уровень каталазы также значительно снижался в группах с хроническим атрофическим гастритом независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*. Супероксиддисмутаза и каталаза считаются первой линией защиты от свободнорадикального окисления и совместно функционируют в биомембранах клеток, в связи с чем можно свидетельствовать о наличии серьезного негативного эффекта активации липопероксидных реакций в данной группе пациентов. Значимые изменения в сторону снижения значений были зарегистрированы и в отношении остальных антиоксидантов — восстановленного глутатиона, глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы у пациентов с ХГ и *H. pylori*, хроническим атрофическим гастритом обеих групп. С учетом того, что восстановленная форма глутатиона как напрямую, так и в качестве основного кофактора глутатионзависимых ферментов принимает участие в нейтрализации прооксидантных факторов, антиоксидантных реакциях, процессах транспорта веществ через мембраны и др., можно предположить развитие дисбаланса в данного рода реакциях [32]. В качестве критерия степени выраженности прооксидантных реакций в нашем исследовании был применен коэффициент окислительного стресса. Данный показатель представляет собой отношение концентрации продуктов перекисного окисления липидов к антиоксидантным факторам и может характеризовать стадию формирования патологического процесса в организме в условиях хронического заболевания [20]. Значительное увеличение его значений, в особенности в группе больных хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*, может свидетельствовать о тяжести инфекционного воздействия, тем самым подтверждая наличие его системного влияния на организм в целом.

Ограничения исследования

Не представлялось возможным комплексно оценить состояние системы антиоксидантной защиты у пациентов с различными формами гастритов, что подразумевает также анализ содержания компонентов неферментативного звена — витаминов-антиоксидантов, уровня общей антиокислительной активности крови и т.д., и связано с дополнительными финансовыми затратами по проведению данных исследований.

Заключение

Проведенное исследование показало наличие высокой активности процессов липопероксидации у мужчин, больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом. Причем инфицирование бактерией *H. pylori* в данных группах пациентов характеризуется более выраженным оксидативным стрессом и недостаточностью антиоксидантных факторов, чем у пациентов с различными формами гастрита без *H. pylori*. Применение с целью оценки степени выраженности прооксидантных реакций интегрирующего коэффициента подтверждало развитие тяжелой антиоксидантной недостаточности в исследуемых группах пациентов. Исходя из полученных данных, у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными гастритами рекомендуется наряду с проводимой антихеликобактерной терапией включать препараты антиоксидантного действия, способные оказывать стабилизирующее действие на мембраны, нормализовать нарушения клеточного обмена и, соответственно, положительно влиять на регресс метаболических и морфологических процессов в слизистой оболочке желудка.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» «Распространенность, факторы риска и клинические проявления предраковых изменений пищевода и желудка у коренных и пришлых жителей различных регионов Восточной Сибири в онтогенезе» № 1201351111

и государственной бюджетной темы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» № 0542-2014-0004.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: М.А. Даренская — анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования, написание статьи; О.В. Смирнова — общеклиническое обследование пациентов, формирование групп, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования, написание статьи; Э.В. Каспаров — постановка цели и задач исследования, формулирование выводов проведенного исследования; Л.А. Гребёнкина — анализ полученных в работе результатов, формулирование выводов проведенного исследования; А.А. Сняжков — проведение биохимических анализов параметров системы ПОЛ-АОЗ в контрольной группе и у пациентов с гастритами; статистическая обработка результатов, написание статьи; Л.И. Колесникова — постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования; С.И. Колесников — постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Adamu MA, Weck MN, 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(7):1652–1658. doi: 10.1002/ijc.25476.
- Маев И.В., Козюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т.89. — №4. — С. 101–109. [Maev IV, Kazyulin AN. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Ter Arkh*. 2017;89(4):101–109. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh2017894101-109.
- Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:3–7. doi: 10.1111/hel.12332.
- Ghasemi Basir HR, Ghobakhlou M, Akbari P, et al. Correlation between the intensity of helicobacter pylori colonization and severity of gastritis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8320496. doi: 10.1155/2017/8320496.
- Васильев А.В., Манчук В.Т., Каспаров Э.В., и др. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат // *Вопросы детской диетологии*. — 2010. — Т.8. — №3. — С. 44–46. [Vasil'ev AV, Manchuk VT, Kasparov EV, et al. Perspective problems of nutrition optimization based on modern methods for assessing nutritional status and energy expenditure. *Voprosy detskoi dietologii*. 2010;8(3):44–46. (In Russ).]
- Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211–217. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
- Ikuse T, Ohtsuka Y, Obayashi N, et al. Host response genes associated with nodular gastritis in Helicobacter pylori infection. *Pediatr Int*. 2018;60(5):446–454. doi: 10.1111/ped.13527.
- Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–572. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.563.
- Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AF. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front Microbiol*. 2018;9:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005.
- Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Immune modulation by regulatory T cells in Helicobacter pylori-associated diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(1):71–85. doi: 10.2174/187153012799278974.
- Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., и др. Особенности хемилуминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза // *Российский иммунологический журнал*. — 2015. — Т.2. — №1. — С. 313–315. [Smirnova OV, Titova NM, Kasparov EW, et al. Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in progression of obstructive jaundice depending on its origin and bilirubin levels. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2015;2(1):313–315. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-269-278.
- Kim YJ, Kim EH, Hahm KB. Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: challenges and opportunities.

- J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(6):1004–1010. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07108.x.
13. Lee HJ, Park JM, Han YM, et al. The role of chronic inflammation in the development of gastrointestinal cancers: reviewing cancer prevention with natural anti-inflammatory intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(1):129–139. doi: 10.1586/17474124.2016.1103179.
 14. Raza Y, Khan A, Farooqui A, et al. Oxidative DNA damage as a potential early biomarker of Helicobacter pylori associated carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2014;20(4):839–846. doi: 10.1007/s12253-014-9762-1.
 15. Hsu PI, Tsay FW, Graham DY, et al. Equivalent efficacies of reverse hybrid and bismuth quadruple therapies in eradication of helicobacter pylori infection in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1427–1433. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.031.
 16. Шептулин А.А. Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции Helicobacter pylori // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2018. — Т.28. — №1. — С. 89–93. [Sheptulin AA. The role of bismuth preparations in improving the eradication of Helicobacter pylori infection. *Rossiiskii zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2018;28(1):89–93. (In Russ).]
 17. Юшук Н.Д., Маев И.В. Что скрывается за нелеченой инфекцией Helicobacter pylori? // *Терапевтический архив.* — 2008. — Т.80. — №11. — С. 72–77. [Yuschuk ND, Maev IV. What are the consequences of untreated Helicobacter pylori infection? *Ter Arkh.* 2008;80(11):72–77. (In Russ).]
 18. Агеева Е.С., Иптышев В.М., Штыгашева О.В., и др. Этнопопуляционные особенности некоторых иммунологических показателей при хронической инфекции Helicobacter pylori // *Медицинская иммунология.* — 2012. — Т.14. — №3. — С. 249–254. [Ageeva ES, Iptyshev VM, Stygashева OV, et al. Ethnic and population-specific features of some immunological parameters in chronic helicobacter pylori infection. *Medical Immunology.* 2012;14(3):249–254. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-249-254.
 19. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 896 с. [Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoi diagnostike. 3rd. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 896 p. (In Russ).]
 20. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):715–717. doi: 10.1007/s10517-014-2649-z.
 21. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Олифиренко В.П., и др. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты в крови (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011617323, 21.09.2011). — М.: Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 2011. [Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Olifirenko VP, et al. The program for calculating the oxidative stress coefficient based on the parameters of the lipid peroxidation-antioxidant protection system in the blood. Certificate of state registration of the computer program № 2011617323, 21.09.2011. Moscow: Nauchnyi tsentr problem zdorov'ya sem'i i reproduksii cheloveka; 2011. (In Russ).] Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30188935>. Ссылка активна на 2.03.2019.
 22. Чернин В.В., Джулай Г.С. Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита // *Терапевтический архив.* — 2004. — Т.76. — №2. — С. 22–27. [Chernin VV, Dzhulai GS. Clinicopathogenetic variants of chronic gastritis. *Ter Arkh.* 2004;76(2):22–27. (In Russ).]
 23. Smirnova O, Tsukanov V, Kasparov E, et al. Features of humoral immunity in H. pylori-associated diseases of stomach. *Helicobacter.* 2016;21 Suppl 1:163.
 24. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., и др. Особенности неспецифического звена иммунитета у больных хроническим атрофическим гастритом // *В мире научных открытий.* — 2016. — Т.1. — №73. — С. 53–74. [Smirnova OV, Cukanov VV, Kasparov EV, et al. Features of nonspecific link of immunity in patients with chronic atrophic gastritis. *In the World of Scientific Discoveries.* 2016;1(73):53–74. (In Russ).]
 25. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(4):414–423. doi: 10.20524/aog.2017.0144.
 26. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой // *Вестник РАМН.* — 2015. — Т.70. — №5. — С. 534–540. [Smirnova OV, Manchuk VT, Agilova JuN. Clinical and immunological features of infectious complications in patients with multiple myeloma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(5):534–540. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v70.i5.1439.
 27. Harbower DM, de Sablet T, Chaturvedi R, Wilson KT. Chronic inflammation and oxidative stress: the smoking gun for helicobacter pylori-induced gastric cancer? *Gut Microbes.* 2013;4(6):475–481. doi: 10.4161/gmic.25583.
 28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., и др. Особенности изменений показателей гипофизарно-тиреоидной системы и липидного обмена у подростков разных этнических групп // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2012. — №2. — С. 19–22. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Dolgikh VV, et al. The characteristics of changes of indicators of hypophyseal-thyroid system and lipid metabolism in adolescents of different ethnic groups. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012;(2):19–22. (In Russ).]
 29. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radical Biol Med.* 2017;112:129–130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195.
 30. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, et al. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull Exp Biol Med.* 2012;154(2):203–205. doi: 10.1007/s10517-012-1912-4.
 31. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т.88. — №11. — С. 17–21. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection. *Ter Arkh.* 2016;88(11):17–21. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688117-21.
 32. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с. [Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. Oxidative stress: pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA; 2008. 284 p. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Даренская Марина Александровна, д.б.н. [*Marina A. Darenskaya*, PhD]; Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16, Timiryazeva street, 664003 Irkutsk, Russia], тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, SPIN-код: 3327-4213, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н. [*Olga V. Smirnova*, MD, PhD]; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, SPIN-код: 2198-0265, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор [*Edward V. Kasparov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: impn@impn.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Гребёнкина Людмила Анатольевна, д.б.н. [*Lyudmila A. Grebenkina*, PhD]; e-mail: greblud@mail.ru, SPIN-код: 6194-5785, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Синяков Александр Александрович, к.б.н. [*Aleksandr A. Sinyakov*, PhD]; e-mail: sinyakov.alekzandr@mail.ru, SPIN-код: 8600-0003, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [*Lubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>