

# ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

М.И.Исмоилова.

*Ферганский медицинский институт общественного здоровья. г.Фергана, Узбекистан.*

Для цитирования: © Исмоилова М.И.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА. ЖКМП.-2025.-Т.2.-№2.-С

Поступила: 20.04.2025

Одобрена: 12.05.2025

Принята к печати: 05.06.2025

**Аннотация:** В обзорной статье рассматривается роль окислительного повреждения в патофизиологических процессах, связанных с нарушением слизистой оболочки желудка. Основные моменты включают происхождение реактивных форм кислорода (РФК), их влияние на организм, защитные ферменты, механизмы клеточной защиты от РФК, а также факторы риска и последствия окислительного стресса. Взаимодействие антиоксидантов и окислительного стресса в контексте язв требует дальнейшего изучения для разработки эффективных методов антиоксидантного лечения.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, слизистая оболочка желудка, язвенная болезнь, хеликобактер пилори, свободные радикалы, антиоксиданты.

## OSHQOZON YARA KASALLIGI PATOGENEZIDA OKSIDATIV STRESS

М.И.Исмоилова.

*Фарғ'она jamoat salomatligi tibbiyot instituti. Фарғ'она sh., O'zbekiston.*

Izoh: © Ismoilova M.I.

OSHQOZON YARA KASALLIGI PATOGENEZIDA OKSIDATIV STRESS. KPTJ.-2025-N.2.-№2-M

Qabul qilindi: 20.04.2025

Ko'rib chiqildi: 12.05.2025

Nashrga tayyorlandi: 05.06.2025

**Annotatsiya:** Ushbu maqolada oshqozon shilliq qavatining shikastlanishi bilan bog'liq patofiziologik jarayonlarda oksidlovchi shikastlanishning roli o'rganiladi. Muhokama qilingan asosiy fikrlarga reaktiv kislorod turlarining (RKT) kelib chiqishi, ularning organizmga ta'siri, himoya fermentlari, hujayralarni RKTga qarshi himoya qilish mexanizmi va oksidlovchi stressning xavf omillari va oqibatlari kiradi. Bundan tashqari, oshqozon yarasi kontekstida antioksidantlar va oksidlovchi stress o'rtasidagi o'zaro ta'sir samarali antioksidant terapiyasini ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.

**Kalit so'zlar:** oksidlovchi stress, oshqozon shilliq qavati, oshqozon yarasi, *Helicobacter pylori*, erkin radikallar, antioksidantlar.

## OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF GASTRIC ULCER

Ismoilova M.I.

*Fergana medical institute of public health. Fergana.,Uzbekistan.*

For situation: © Ismoilova M.I.

OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF GASTRIC ULCER. JCPM.-2025.P.2.-№2-A

Received: 20.04.2025

Revised: 12.05.2025

Accepted: 05.06.2025

**Abstract:** This review article explores the role of oxidative damage in the pathophysiological processes related to gastric mucosal injury. Key points discussed include the origins of reactive oxygen species (ROS), their effects on the body, protective enzymes, mechanisms of cellular defense against ROS, and the risk factors and consequences of oxidative stress. Additionally, the interplay between antioxidants and oxidative stress in the context of ulcers warrants further investigation to develop effective antioxidant therapies.

**Keywords:** oxidative stress, gastric mucosa, peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, free radicals, antioxidants.

**Введение:** Гастроинтестинальный тракт подвержен инфекциям экзогенных бактерий, вызывающих оксидативный стресс — важный фактор в развитии диспепсии, гастрита, пептических язв и гастрокарциномы. Основную роль в этом процессе играет *Helicobacter pylori*. Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и вызывает структурные изменения ЖКТ. По Селье, повышенная активность коры надпочечников ассоциируется с ростом частоты язв при участии оксидативного стресса. Помимо *H. pylori*, его могут индуцировать психологический стресс и физические воздействия, такие как операции. Избыток активных форм кислорода (АФК) усиливает их продукцию и снижает антиоксидантную защиту. Оксидативный стресс вовлечён в воспаление, улцерогенез и канцерогенез, а также сопутствует заболеваниям, связанным с образом жизни — диабету, онкологии, гипертензии и ИБС. Дефицит антиоксидантов ассоциирован с гастропарезом и язвенной болезнью [1, 2, 3, 4].

**Распространённость язвенной болезни -** Пептическая язва — одно из самых распространённых заболеваний ЖКТ, повышающее смертность при отсутствии лечения. Цель исследования — определить глобальную распространённость язвы через мета-анализ данных. По результатам 21 исследования с участием 788 525 человек (возраст: 17–82 года), язвы выявлены у 8,4% (95% ДИ: 5–13,7). Мета-регрессия показала снижение распространённости при увеличении размера выборки и рост с возрастом участников ( $P < 0,05$ ). Эти данные подчеркивают необходимость разработки эффективных стратегий профилактики и лечения [5].

**Патогенез и патофизиология язвенной болезни -** Основой патогенеза пептических язв является дисбаланс между агрессивными факторами (кислота, пепсин) и защитой слизистой оболочки. На этот баланс влияют внешние и внутренние факторы, такие как повышенная секреция кислоты или нарушение слизистого барьера. К факторам риска окружающей среды относятся курение, злоупотребление алкоголем и наркотиками, но только НПВП имеют доказанную связь с язвенной болезнью. Существенную роль также играют стресс и психосоциальные факторы, которые способствуют развитию язвы, особенно в сочетании с органическими

нарушениями, такими как ЧМТ, ожоги и сепсис. Ранее патогенез язвы связывали с гиперсекрецией кислоты и пепсина, однако современные данные указывают на более сложные механизмы, включая гиперплазию G-клеток, гастриномы (Золлингер-Эллисон), и дисбаланс между гастрином и соматостатином. Также важную роль играют холинергическая гиперчувствительность и снижение уровня защитных простагландинов с возрастом.

Ключевым фактором развития язвенной болезни признана *Helicobacter pylori*, которая повреждает слизистую оболочку через провоспалительные цитокины, ферменты, антигены и факторы вирулентности, включая ген *CagA*. Это приводит к нарушению слизистого барьера, усиленной секреции кислоты и воспалению. Механизмы язвообразования различаются при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. *H. pylori* и метаплазия в ДПК чаще связаны с язвами ДПК, тогда как язвы желудка — с НПВП, особенно в западных странах. Даже при нормальной кислотности язвы могут возникать на фоне гастрита. Открытие роли *H. pylori* стало важным моментом в лечении язвенной болезни. Современная терапия ориентирована на эрадикацию инфекции, что особенно эффективно при язвах ДПК, обеспечивая быстрое заживление и снижение рецидивов. Профилактика язв, связанных с НПВП, включает применение специальных препаратов [6, 7, 8, 9].

**Язва, связанная с *Helicobacter pylori*-** Ранее инфекция *Helicobacter pylori* выявлялась у ~90% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и у ~70% — с язвой желудка. В развитых странах её распространённость снижается, что приводит к уменьшению частоты язвенной болезни. Основным методом лечения остаётся эрадикация *H. pylori*, особенно при язвах обоих типов. Антисекреторные препараты облегчают симптомы и способствуют заживлению, но без устранения инфекции их эффективность ограничена.

Метаанализ показал, что эрадикация *H. pylori* в сочетании с препаратами для заживления повышает частоту излечения язвы двенадцатиперстной кишки до 83% и снижает относительный риск её рецидива до 0,66 по сравнению с монотерапией. Однако для язвы желудка аналогичное преимущество в заживлении не было выявлено. Важным аспектом в лечении язвенной болезни является понимание патогенеза и факторов, способствующих её возникновению.

Хотя *H. pylori* остаётся основной причиной язв, продолжают исследования других факторов, таких как генетическая предрасположенность, диета и стресс, которые могут влиять на исход заболевания. Успех лечения также напрямую зависит от соблюдения схем терапии пациентами. Сложность комбинированного применения препаратов может приводить к недостаточному соблюдению режима и антибиотикорезистентности, что требует разработки более эффективных и удобных схем лечения. Кроме того, не все пациенты с язвенной болезнью требуют активного удаления *H. pylori*. Например, у пожилых с асимптоматическими язвами возможно наблюдение без немедленного лечения, что требует индивидуальной оценки рисков и пользы. Применение антисекреторных препаратов должно быть оптимизировано, так как их чрезмерное использование может вызвать побочные эффекты, включая проблемы с желудочно-кишечным трактом и риски инфекций.

Таким образом, лечение язвенной болезни должно включать сбалансированную стратегию, основанную на эрадикации *H. pylori* и контроле кислотности, что может значительно улучшить исходы заболевания и снизить его бремя для здоровья населения [10, 11, 12]. Повреждения, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), представляют собой серьёзную проблему, особенно в западных странах, где их широкое использование часто сопровождается повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на эффективность НПВП как анальгетиков и противовоспалительных средств, они значительно повышают риск развития язв, эрозий и желудочно-кишечных кровотечений.

Согласно данным эндоскопии, 3–4,5% пользователей НПВП сталкиваются с клинически значимыми поражениями верхнего отдела ЖКТ, включая осложнённые язвы. Более 30% постоянных пользователей имеют множественные поражения слизистой. Даже низкие дозы аспирина, применяемые для профилактики тромбозов, повышают риск язвообразования и кровотечений. Эндоскопические исследования выявляют язвы или эрозии у почти 48% бессимптомных пациентов, принимающих аспирин в дозах до 300 мг более трёх месяцев. Риск кровотечений возрастает с увеличением дозы: отношение шансов

составляет 6,3 для 1,2 г и 3,3 для 300 мг аспирина.

Основные механизмы вредного действия НПВП включают подавление циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что ослабляет защиту слизистой, и подавление тромбосана А<sub>2</sub>, нарушающее функцию тромбоцитов и усиливающее риск кровотечений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) вызывают меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП, однако их защитный эффект ослабевает при совместном приёме с аспирином. Отмена коксибов может привести к возвращению пациентов к традиционным НПВП и увеличению числа осложнений, особенно у пожилых. Это подчёркивает необходимость тщательной оценки рисков и мониторинга при назначении НПВП, особенно уязвимых групп пациентов [6, 7, 8, 9, 10, 13].

**Роль свободных радикалов в патогенезе язвенной болезни** - Свободные радикалы играют важную роль в патогенезе гастрита и язвенной болезни, выступая ключевым медиатором тканевого повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Их образование усиливается под действием ряда факторов: ишемии, этанола, *Helicobacter pylori*, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и стресса. Основными формами являются супероксидный анион, перекись водорода и гидроксильные радикалы.

Показателем перекисного окисления липидов служит уровень малондиальдегида (МДА), который повышен у пациентов с гастритом и язвенной болезнью. Это указывает на повреждение клеточных мембран. Антиоксиданты, такие как глутатион, каротиноиды и альфа-токоферол, защищают слизистую, однако при язвенной болезни их концентрация, особенно глутатиона, снижается. Это способствует накоплению свободных радикалов и усилению окислительного стресса. *H. pylori* активирует воспалительные клетки — нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты — которые дополнительно продуцируют свободные радикалы. Штаммы *H. pylori*, ассоциированные с язвами, вызывают более выраженное воспаление и окислительное повреждение, чем штаммы, выявляемые при гастрите. Антиоксидантная терапия показала эффективность в ускорении заживления язв за счёт снижения уровня свободных радикалов. Эти данные подчёркивают значимость окислительного стресса в развитии язвенной болезни и обосновывают целесообразность включения антиоксидантов в терапевтические схемы.

Таким образом, свободные радикалы являются важным патогенетическим звеном, способствующим повреждению слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно на фоне *H. pylori*-ассоциированной инфекции [14, 15, 16, 17, 18]. Гидроксильный радикал: ключевой фактор, вызывающий стрессовые язвы желудка. Исследование влияния гидроксильных радикалов (ОН), катализируемых металлами, на развитие язв желудка при холодовом стрессе показало, что стресс вызывает выраженное окислительное повреждение тканей. Окисление белков увеличивается на 70%, уровень ТБК-реактивных веществ — на 50%, а содержание глутатиона в фундальном отделе желудка снижается на 40%, что подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе стресс-индуцированных язв.

Стресс активирует митохондриальную супероксиддисмутазу и снижает активность пероксидазы, что связано с развитием язв, что было подтверждено через индекс язв. Использование поглотителей гидроксильных радикалов, таких как бензоат и диметилсульфоксид, а также ловушек радикалов, например, фенил и *N*-трет-бутилнитрон, подтвердило участие ОН в окислительном повреждении. Десферриоксамин (ДФО), хелатор ионов переходных металлов, дозозависимо защищает слизистую оболочку от стрессового повреждения.

Кроме того, антиоксиданты, такие как глутатион и витамин Е, предотвращают увеличение уровней ТБК и инактивацию пероксидазы, что указывает на важность ионов металлов и ОН в окислительном повреждении. В экспериментах с очищенной желудочной пероксидазой показано, что её инактивация может быть предотвращена с помощью ДФО.

Предварительная обработка аманитином активирует супероксиддисмутазу, что увеличивает её синтез, и в итоге уровень супероксиддисмутазы повышается в 5 раз при минимальном стрессе, что коррелирует с развитием язвы. Эти результаты подтверждают, что окислительное воздействие, вызванное образованием ОН через реакцию Хабера-Вейсса, является основным механизмом стресс-индуцированных язв [13, 18].

**Роль антиоксидантов в защите организма от оксидативного стресса** - Для борьбы с избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) организм развил ряд

внутренних антиоксидантных систем, которые можно условно разделить на ферментативные и неферментативные. Среди ферментативных антиоксидантов выделяются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза. СОД способствует превращению супероксидных анионов в перекись водорода и молекулярный кислород. В свою очередь, каталаза преобразует перекись водорода в воду и кислород. Глутатион (GSH) также утилизирует перекись водорода, сводя её до воды, а затем глутатионредуктаза восстанавливает его окисленную форму (GSSG). Для эффективной работы этих ферментов необходимы металлические кофакторы: железо для каталазы, медь, цинк или марганец для СОД и селен для глутатионпероксидазы.

Неферментативные антиоксиданты включают жирорастворимые витамины Е и провитамин А (бета-каротин), а также водорастворимые витамины С и глутатион. Глутатион, синтезируемый из глутамата, глицина и цистеина, нейтрализует АФК и поддерживает восстановленную форму ферментов и клеточных компонентов. Его синтез происходит в печени, где он защищает от ксенобиотиков и предотвращает окисление липидов. Изменения уровня антиоксидантов могут влиять на развитие заболеваний, таких как язва.

Влияние активных форм кислорода на гастрит и язвенную болезнь привлекло внимание исследователей, хотя большинство исследований проводилось на животных моделях. У пациентов с гастритом и язвенной болезнью наблюдается окислительное повреждение клеточных мембран, что оценивается по уровню малонового диальдегида (МДА). Образование АФК также может затрагивать антиоксидантные пептиды, включая глутатион. Поддержание уровня антиоксидантов может защищать слизистую и снижать повреждения, связанные с язвенной болезнью [9, 16, 18].

**Заключение.** Оксидативный стресс — важный патофизиологический фактор в развитии язвенной болезни, обусловленный дисбалансом между свободными радикалами и антиоксидантной защитой. Повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванное этим стрессом, способствует формированию язв. Антиоксиданты, как эндогенные, так и экзогенные, играют защитную роль, нейтрализуя свободные радикалы и снижая степень повреждений.

Несмотря на значительные успехи в изучении, механизмы влияния оксидативного стресса на язвообразование до конца не раскрыты, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований. Особое внимание следует уделить разработке таргетной антиоксидантной терапии, направленной на восстановление слизистой и снижение оксидативного повреждения. Углублённое понимание этих механизмов может способствовать созданию новых эффективных стратегий профилактики и лечения язвенной болезни.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Shabnam, K. T., Suvarchala Reddy, N. V. L., Ganga, R. M., Prerana, D., Surashmi, M., & Chandra. (2024). Role of oxidative stress in the pathogenesis of ulcer. *ISAR Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 21–31.
2. Suzuki, H., Iwasaki, E., & Hibi, T. (2009). Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer*, 12, 79–87.
3. Suzuki, H., Matsuzaki, J., & Hibi, T. (2010). Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 48(2), 122–125.
4. Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., & Hibi, T. (2011). Roles of oxidative stress in stomach disorders. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 50(1), 35–39.
5. Salari, N., Darvishi, N., Shohaimi, S., Bartina, Y., Ahmadipناه, M., Salari, H. R., & Mohammadi, M. (2022). The global prevalence of peptic ulcer in the world: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Surgery*, 84(5), 913–921.
6. Laine, L. (2001). Approaches to nonsteroidal antiinflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 120, 594–606.
7. Lanas, A., Bajador, E., Serrano, P., Fuentes, J., Carreño, S., Guardia, J., & Sáinz, R. (2000). Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*, 343(12), 834–839.
8. Tummala, S., Keates, S., & Kelly, C. P. (2004). Update on the immunologic basis of Helicobacter pylori gastritis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 20(6), 592–597.
9. Weisman, S. M., & Graham, D. Y. (2002). Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Archives of Internal Medicine*, 162(19), 2197–2202.
10. Bombardier, C. (1999). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 301, 669–672.
11. Perez-Aisa, M. A., Del Pino, D., Siles, M., & Lanas, A. (2005). Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of Helicobacter pylori infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(1), 65–72.
12. Hunt, R. H., Harper, S., Watson, D. J., Yu, C., Quan, H., Lee, M., & Oxenius, B. (2003). The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(8), 1725–1733.
13. Das, D., Bandyopadhyay, D., Bhattacharjee, M., & Banerjee, R. K. (1997). Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radical Biology and Medicine*, 23(1), 8–18.
14. Demir, S., Yilmaz, M., Köseoğlu, M., Akalin, N., Aslan, D., & Aydin, A. (2003). Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 96–105.
15. Farinati, F., Della Libera, G., Cardin, R., Molari, A., Plebani, M., Rugge, M., & Naccarato, R. (1996). Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and Helicobacter pylori infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 22(4), 275–281.
16. Kayabali, M., Hazar, H., Gürsoy, M. A., & Bulut, T. (1994). Free oxygen radicals in restraint-induced stress gastritis in the rat. *Surgery Today*, 24, 530–533.
17. Schraufstatter, I., Hyslop, P. A., Jackson, J. H., & Cochrane, C. G. (1988). Oxidant-induced DNA damage of target cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 82(3), 1040–1050.
18. Seçkin, Ş., Alptekin, N., Doğru-Abbasoğlu, S., Koçak-Toker, N., & Toker, G. (1997). The effect of chronic stress on hepatic and gastric lipid peroxidation in long-term depletion of glutathione in rats. *Pharmacological Research*, 36(1), 55–57.

**Информация об авторах:**

© ИСМОИЛОВА М.И.- заведующая кафедрой “Пропедевтики внутренних болезней” Ферганского медицинского института общественного здоровья, кандидат медицинских наук (PhD), доцент. г. Фергана, Узбекистан.

**Muallif haqida ma'lumot:**

© ISMOILOVA M.I.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot institutining «Ichki kasalliklar propedevtikasi» kafedrasini mudiri, tibbiyot falsafa fanlari nomzodi (PhD), dotsent. Farg'ona sh., O'zbekiston.

**Information about the authors:**

© ISMOILOVA M.I.- Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ferghana Medical Institute public health, PhD, associate professor. Fergana, Uzbekistan.