

H. pylori — наиболее распространённая причина хронического гастрита. Этот микроорганизм приводит к снижению секреции соляной кислоты и пепсина, нарушает антиоксидантную функцию, уменьшая концентрацию аскорбиновой кислоты в желудке. H. pylori почти всегда находится в слое слизи, покрывающей желудочный эпителий, но не в фокусах кишечной метаплазии, где как раз и развивается рак. Таким образом, H. pylori осуществляет канцерогенное влияние на расстоянии через растворимые продукты своей жизнедеятельности и последующий воспалительный ответ на инфекцию.

Популяция H. pylori генетически неоднородна и, возможно, не все штаммы одинаково [канцерогенны](#)

. Штаммы, имеющие группу генов *сag*, вызывают более выраженное воспаление, чем штаммы, не имеющие таких генов. Это связано с продукцией ИЛ-8 эпителиальными клетками. Доказана связь развития рака желудка именно с *сag*-позитивными штаммами H. pylori. H. pylori также может продуцировать вакуолизирующий цитотоксин (VacA) — канцероген, повреждающий эпителий. Этиологическая роль H. pylori в развитии рака желудка подтверждена в опытах на животных. При заражении животных *сag*- и *vac*-позитивными штаммами H. pylori развивалась кишечная метаплазия и рак желудка.

Повышенная клеточная пролиферация, неотъемлемое звено канцерогенеза, потенцирует действие канцерогенов в отношении ДНК. Чем более интенсивно происходит репликация, тем выше вероятность закрепления ошибок репликации и их продолжения в последующих поколениях клеток. Спонтанные мутации ведут к последующей неопластической трансформации. При раке желудка выявлены некоторые мутации по типу делеций, приводящие к выпадению тумор-супрессорных генов (в регионах 3p, 4, 5q, 6q, 9p, 17p, 18q, 20q), амплификация генов (в регионах TGF, β -рецепторов, BAX, IGFR II, hMSH3, hMSH6, E2F4), амплификация и избыточная мутация *c-met* гена, кодирующего рецепторы тирозинкиназы фактора роста гепатоцитов, соматические мутации гена APC. Существенная утрата аллелей в локусе APC заставляет предположить, что там располагается тумор-супрессорный ген, ответственный или влияющий на канцерогенез в желудке.

Оксидантный стресс. При гастрите возрастает продукция оксидантов и активных соединений азота, в том числе оксида азота NO. Повышено образование определённых изоформ, например, оксидазотсинтазы, обуславливающей длительную продукцию больших количеств оксида азота. Последний также образуется в просвете желудка без участия ферментов. Окисление нитрита до оксида азота даёт активное соединение азота — динитрогендиоксида N₂O₃, из него образуются нитрозитиолы и нитрозоамины,

имеющие доказанную канцерогенную активность.

Нарушение антиоксидантной защиты. Предположительный механизм антиоксидантного действия аскорбиновой кислоты — предотвращение повреждения ДНК оксидантами. У лиц, инфицированных *H. pylori*, концентрация аскорбиновой кислоты в крови ниже, чем у неинфицированных. После эрадикации *H. pylori* концентрация аскорбиновой кислоты приходит к норме.

Повреждение ДНК. Свободные радикалы, оксиданты и активные соединения азота вызывают повреждения ДНК. Обычно это приводит к появлению точечных мутаций, наиболее частые из них — G, C-AT, связанные с воздействием [химических канцерогенов](#)

. Пероксинитрит способствует образованию нитрогуанина, вызывающего повреждение ДНК, затем следует репарация или апоптоз. Последний выключает клетки, содержащие поврежденную ДНК, из пула делящихся клеток, чтобы удалить мутации из генома. При этом риск развития рака снижается. Оксид азота нарушает репарацию ДНК, воздействуя на белок Fpg, ответственный за её репарацию. Таким образом, оксид азота не только повреждает ДНК, но и нарушает механизм её репарации.

В присутствии бактерии *H. pylori* клеточная пролиферация усиливается и уравнивается апоптозом. Вероятно, увеличение митозов возникает в ответ на повышенную гибель эпителиальных клеток. Тем не менее, уровень репликации превосходит уровень апоптоза у пациентов, инфицированных вирулентными штаммами *H. pylori*, содержащими *cagA*, *vacA*, *s1a*. Это говорит о том, что гибель эпителия обусловлена также воздействием токсинов *H. pylori*. У пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом при лечении антиоксидантами уровень апоптоза и образования пероксинитрита снижен. Очевидно, что пищевые нитриты, нитрозоамины и *H. pylori*-ассоциированный гастрит также оказывают канцерогенное действие. На фоне этих хронических процессов возможность критического повреждения генома клетки многократно возрастает.

Интересные статьи:

1) [Нефробластома](#)

2) [Парагрипп](#)

3) [Болезнь Пика и Хантингтона](#)