

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-65-70

УДК 616.33 [002.44–006]–036.22(571.513)

Синергизм факторов, способствующих развитию язвенной болезни желудка и раку желудка

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова», 655000, Республика Хакасия, г. Абакан, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Медицинская академия имени С. И. Георгиевского 295051, Республика Крым, г. Симферополь, Россия

Synergism of factors contributing to the development of gastric development of gastric ulcer and gastric cancer

O. V. Shtygasheva¹, E. S. Ageeva²

¹ Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Katanov Khakass State University», 655000, Abakan, Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University»Georgievsky Medical Academy, 295051, Simferopol, Crimea, Russian Federation

Для цитирования: Штыгашева О. В., Агеева Е. С. Синергизм факторов, способствующих развитию язвенной болезни желудка и раку желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 65–70. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-65-70

For citation: Shtygasheva O. V., Ageeva E. S. Synergism of factors contributing to the development of gastric development of gastric ulcer and gastric cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 65–70. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-65-70

Штыгашева Ольга Владимировна, профессор кафедры внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор
Агеева Елизавета Сергеевна, заведующий кафедрой биологии медицинской, доктор медицинских наук

Olga V. Shtygasheva, Professor of the department of Internal Medicine, MD, Professor; Scopus ID –7801581479, ORCID: 0000–0002–5522–1148

Elizaveta S. Ageeva, the head of the department of Medical Biology, MD; Scopus ID39361073400, ORCID: 0000–0003–3770–2965

✉ *Corresponding author:*

**Штыгашева
Ольга Владимировна**
Olga V. Shtygasheva
olgashtygasheva@rambler.ru

Резюме

Цель. Сравнить факторы, способствующие развитию язвенной болезни желудка и рака желудка в популяции Республики Хакасия.

Материалы и методы. Эпидемиологический скрининг ЯБ осуществлен одномоментным поперечным методом (n=4217) на основании 25% случайной выборки для ЭГДС. Тестирование *H. pylori* проведено 4 методами: морфологическим, быстрым уреазным, серологическим, ПЦР в биоптате. Эпидемиологические показатели РЖ исследовали ретроспективно по данным статистики (n=2295) за 2002–2017 г. Факторы риска РЖ изучались методом анкетирования пациентов с впервые установленным диагнозом (2018–2019).

Результаты. Распространенность ЯБ составила 8,9% у европеоидов и 4,5% у хакасов, $p < 0,001$. Заболеваемость ЯБ и РЖ у мужчин выше, чем у женщин в 2 раза и 1,28 раза, соответственно. С возрастом частота ЯБ и РЖ увеличивалась. Ассоциация *H. pylori* с ЯБ зарегистрирована в обеих группах населения. Среди пациентов с РЖ у 78% респондентов подтвержден *H. pylori*-позитивный статус, у 18% — ЯБЖ в анамнезе. Курение табака имело выраженную прямую зависимость с ulcerogenezom. Частота ЯБ у куривших более 10 пачек/лет европеоидов составляла 17,0%, хакасов — 17,2%, $p < 0,001$. Среди пациентов с РЖ факт курения установлен у 45% респондентов, доля курящих мужчин в 3 раза больше, чем женщин.

Заключение. Конвенционные факторы риска язвенной болезни: мужской пол, увеличение возраста, курение табака и инфекция *H. pylori* в популяции Республики Хакасия, являются также предикторами развития рака желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, рак желудка, *H. pylori*, Cag A протеин, хронический атрофический гастрит, факторы риска

Summary

Aim: study to compare the factors contributing to the development of gastric ulcer and gastric cancer in the population of the Republic of Khakassia.

Materials and methods. Epidemiological screening of the ulcer was carried out by the simultaneous transverse method ($n = 4217$) using endoscopy, morphological, rapid urease, serological and PCR for biopsy testing of *H. pylori*. Patients were selected by 25% random sampling. Retrospectively investigated the epidemiological parameters of the GC (2295 patients) 2002–2017. Risk factors were studied by questioning patients with a newly established diagnosis (2018–2019).

Results. The prevalence of ulcer was 8.9% in Caucasians and 4.5% in Khakasses, $p < 0.001$. The incidence of pancreatic cancer in men is 2 and 1.28 times higher than in women, respectively. With age, the incidence of ulcer and cancer increased. The association of *H. pylori* with peptic ulcer is registered in both populations. Among patients with gastric cancer, 78% of respondents had *H. pylori*-positive status, 18% of patients had a combination with peptic ulcer. Tobacco smoking had a pronounced direct relationship with ulcerogenesis. The incidence of peptic ulcer in smokers of more than 10 packs/year of Caucasians was 17.0%, Khakasses — 17.2%, $p < 0.001$. Among patients with gastric cancer, the fact of smoking was found in 45% of respondents; the proportion of men is 3 times more than women.

Conclusion In the population of the Republic of Khakassia, conventional risk factors for peptic ulcers, such as male gender, increasing age, tobacco smoking, and *H. pylori* infection, are also predictors of the development of stomach cancer

Keywords: peptic ulcer, gastric cancer, *H. pylori*, Cag A protein, chronic atrophic gastritis, risk factors

Введение

Вопрос о патогенетической роли язвенной болезни желудка (ЯБЖ) в желудочном канцерогенезе является дискуссионным и, по сути дела, открытым [1]. Совместное существование язвы и рака желудка (РЖ) наблюдается в 2–3% случаев [2]. Среди исследователей есть сторонники, так называемой, малигнизации ЯБЖ. Другие связывают манифестацию РЖ у пациентов, имеющих ЯБЖ в анамнезе, с общностью факторов этиологии и патогенеза [3]. Этиологическая роль инфекции *Helicobacter pylori* (НР) доказана для язвенной болезни, с НР также ассоциированы 60–90% всех случаев возникновения РЖ, длительное присутствие бактерии повышает риск развития рака в 4–20 раз [4]. Значительное

усиление процессов апоптоза при относительной ригидности пролиферации ведет к формированию язвенной болезни (ЯБ). Избыточная пролиферация сопровождается появлением клеточных мутаций, создаются условия для канцерогенеза. У 10% пациентов с НР-ассоциированным гастритом на фоне атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) развивается дисплазия, а у 1–2% – РЖ. Некоторые факторы риска – мужской пол, увеличение возраста, курение – признаны конвенционными для развития и ЯБ и РЖ.

Цель исследования: сравнить факторы, способствующие развитию язвенной болезни желудка и рака желудка в популяции Республики Хакасия.

Материал и методы исследования

Эпидемиологический скрининг ЯБ в Республике Хакасия осуществлен одномоментным поперечным методом, обследовано 4217 лиц (2132 европеоидов и 2085 хакасов). При помощи 25% случайной выборки – 1243 лиц (613 европеоидов и 630 хакасов) исследовалась распространенность ЯБ методом ЭГДС. Тестирование НР проведено 4 методами: морфологическим, быстрым уреазным, серологическим, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптате.

Исследование РЖ проводилось в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер», на основании медицинской документации (2002–2017 г.) сплошным методом (100%). Факторы риска РЖ изучались методом анкетирования пациентов госпитального контингента с впервые установленным диагнозом «Рак желудка» (2018 и 2019 г.), в соответствии МКБ 10 пересмотра и классификациями TNM. Пациенты отобраны методом случайной систематической

выборки (25%) от среднего ежегодного числа пациентов с РЖ. Оценивали индекс курения (ИК) по формуле: $ИК = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки} \times \text{стаж курения (годы)} / 20$ (пачек/лет). $ИК > 10$ пачек/лет – «безусловные курильщики», $ИК > 25$ пачек/лет – «злостные курильщики». Статус употребления алкоголя определяли расчетом стандартных доз этилового спирта. Употребление алкоголя оценивали при значении ≤ 45 г/сутки, как «незначительное», при 12,6–49,9 г/сутки – «умеренное», ≥ 45 г/сутки – «значительное».

Все пациенты, участвующие в обследовании подписывали согласие на обработку персональных данных, добровольное информированное согласие, в соответствии Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Дизайн исследования и включение пациентов в исследование одобрен региональным Этическим комитетом.

Статистическую обработку проводили с использованием помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 с применением непараметрических методов. Для оценки статистической значимости

различий между группами пациентов применяли критерий Пирсона (χ^2), критический уровень значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность ЯБ составила 8,9% у европеоидов (у мужчин – 14,7%, у женщин – 5,6%, $p < 0,001$) и 4,5% у хакасов (у мужчин – 6,2%, у женщин – 3,5%, $p < 0,01$), $p < 0,001$. У мужчин ЯБ встречалась в 2 раза чаще. В структуре патологии по локализации регистрировались значительные отличия: соотношение ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК): язва антрума: язва тела желудка у европеоидов равно 5,5: 1,0: 1,0, а у хакасов – 2,7: 0,8: 1,0 (табл. 1).

Распространенность ЯБ среди европеоидов значительно возростала с увеличением возраста, достигая пика в возрастной группе 40–49 лет, как у мужчин, так и у женщин. Среди хакасов-мужчин распространенность ЯБ возростала с увеличением возраста и достигала максимума в группе старше 60 лет. У женщин – возростала до 30–39 лет, а в более старших возрастных группах снижалась (рис. 1).

Употребление алкоголя не было ассоциировано с ЯБ в популяциях Хакасии. Курение табака, напротив, имело выраженную прямую зависимость с язвенногенезом. Частота ЯБ у много куривших (>10 пачек/лет) европеоидов составляла 17,0%, у хакасов – 17,2%, у не куривших – 5,4% ($p < 0,001$) и 3,6% ($p < 0,001$), соответственно.

Частота инфекции НР в различных популяциях дифференцирована, но в большинстве стран уровень ее остается высоким. Боливия – 80%, Чили – 68,6%, Эфиопия – 65,7%, Марокко – 75,5%, Китай – 63,4%, Япония – 75%, Тайвань – 72,1%, Португалия – 84,2%, Италия – 71,6%. Значительное снижение контаминации населения НР зафиксировано в Нидерландах (31,7%) и США (40%), симультанно со снижением частоты РЖ [5, 6, 7]. Несмотря на региональные особенности, в России общий уровень инфицирования НР населения высокий (65–86%) [8].

В Хакасии установлена чрезвычайно высокая распространенность НР: IgG НР – 86,5% (у мужчин – 86,7%, у женщин – 86,3%), уреазный – 92,6% (у мужчин – 92,7%, у женщин – 92,5%), ПЦР в биоптате – 97,8% (у мужчин – 97,9%, у женщин – 97,7%), морфологический – 95,4% (у мужчин – 96,2%, у женщин – 94,8%).

Ассоциация НР с ЯБ зарегистрирована в обеих популяциях населения. Среди европеоидов отмечалась прямая связь распространенности IgG НР в сыворотке крови, показателей обсемененности НР в СОЖ антрального отдела с ЯБ S₁ S₂ субтипов VacA НР с язвенногенезом, но не наблюдалось связи между СаgА НР и патологией. Среди хакасов с ЯБ установлена ассоциация только Саg А штаммов НР и показателей обсемененности НР в СОЖ антрального отдела [9].

В антральном отделе среди европеоидов преобладали атрофические процессы у лиц с ЯБ, в сравнении с хроническим гастритом (ХГ). В теле желудка – у пациентов с ЯБ атрофия наблюдалась

относительно редко. Активность антрального гастрита была значительно повышена у пациентов с ЯБ в обеих группах населения.

Наиболее вирулентным считается СаgА-позитивный штамм, увеличивающий риск развития атрофии и метаплазии с последующей злокачественной трансформацией. Особенно чувствительны к их воздействию очаги кишечной метаплазии и дисплазии. К предшествующим поражениям, в случае РЖ, относят атрофический ХГ, кишечную метаплазию, интраэпителиальную неоплазию (дисплазию), аденомы, язвы [10]. Риск аденокарциномы желудка возрастает в 2 раза после резекции желудка по Бильрот II у пациентов с ЯБЖ [1]. У пациентов с «зарубцевавшимися язвами» желудка с признаками эпителизации, не имевших эндоскопических признаков малигнизации, морфологически может выявляться рак. Возможно, на месте язвы образуется грануляционная ткань и слизистая оболочка, в которую потом прорастает опухоль de novo [11].

В период 2002–2017 годы в Республике Хакасия зарегистрировано 2295 случаев РЖ (100%), из них 43,8% – у женщин (1006 чел.), а 56,2% (1289 чел.) – у мужчин (чаще в 1,28 раза). Заболеваемость РЖ у мужчин превалировала в генеральной совокупности, а также ежегодно за весь исследуемый период.

В структуре РЖ по локализации доминировали злокачественные новообразования в теле желудка – со средней частотой 30,4±2,9%; антральном и пилорическом отделах желудка – 22,1±2,1%. РЖ проксимальной локализации фиксировался у 10,2%. Каждый третий случай РЖ – распространенные опухоли, выходящие за пределы одной локализации (15,2%) или неуточненной локализации (16%).

Пул больных после 50 лет увеличивается в геометрической прогрессии при сравнении с пулом больных РЖ до 50 лет (период 20–49 лет) в 11,6 раз. Мы также выявили, что у лиц женского и мужского пола различается пиковый возраст заболеваемости РЖ и темп заболеваемости, ассоциированный с увеличением возраста. Число мужчин с РЖ после 50 лет возрастает в 5,8 раза, а число больных женщин в 3,5 раза по сравнению с пулом пациентов в возрасте 40–49 лет. В период 60–69 лет заболеваемость лиц мужского пола в 1,6 раз выше, чем женщин, тенденция более резкого увеличения больных мужчин сохраняется (рис. 2).

Алкоголь является фактором риска возникновения РЖ при употреблении >45 г этилового спирта в день. Факт употребления алкоголя установлен у 100% опрошенных, при этом умеренное и значительное употребление этилового спирта выявлено у 35% пациентов, в том числе у половины опрошенных мужчин и 17% женщин. Среди пациентов с РЖ факт курения установлен у 45% респондентов, при

Таблица 1
Структура язвенной болезни по локализации в популяциях Республики Хакасия

Популяция	Пол	ЯБ ДПК	ЯБЖ		Всего
			Антральный отдел	Тело желудка	
Европеоиды	Мужчины,% (n)	67,2 (275)	13,4 (55)	19,3 (79)	32,8 (134)
	Женщины,% (n)	65,4 (142)	15,7 (34)	18,9 (41)	34,6 (75)
	¹ Всего% (n)	66,6 (417)	14,2 (89)	19,1 (120)	33,3 (209)
Хакасы	Мужчин,% (n)	44,8 (26)	25,9 (15)	29,3 (17)	55,2 (32)
	Женщины,% (n)	51,8 (14)	25,9 (7)	22,2 (6)	48,1 (13)
	² Всего% (n)	47,1 (40)	25,9 (22)	27,1 (23)	52,9 (45)
Достоверность, P ¹⁻²		0,01	0,01	0,01	0,01

Рисунок 1.
Зависимость распространенности язвенной болезни от пола и возраста.

Примечание:
* – статистическая значимость (p<0,05) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ²).

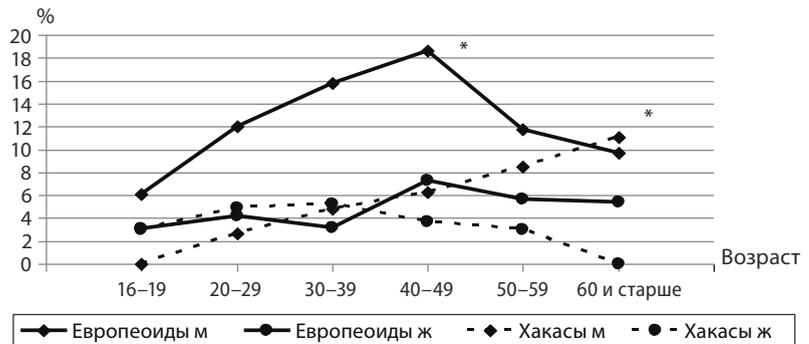
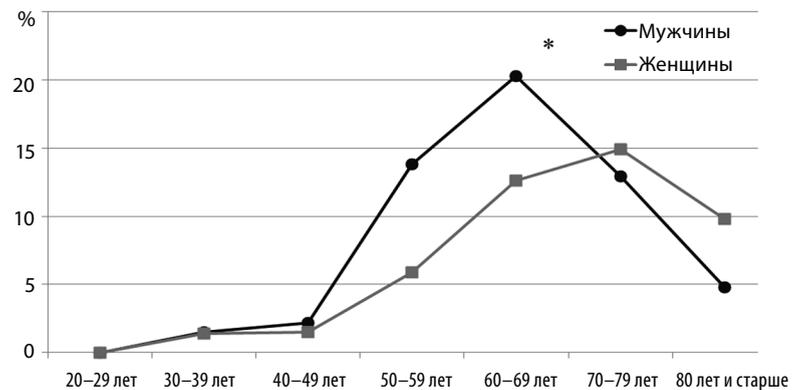


Рисунок 2.
Зависимость распространенности рака желудка от пола и возраста

Примечание:
* – статистическая значимость (p<0,05) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ²).



этом доля мужчин в 3 раза больше, чем женщин. Среди курящих мужчин 36% являлись «злостными курильщиками», 23% имели статус «безусловных курильщиков», в то время как все опрошенные женщины не имели значимого для прогноза индекса курения.

Среди пациентов госпитального контингента с РЖ, 78% респондентов подтвердили анамнестический статус инфицирования НР, ассоциированный с ним атрофический ХГ (среди мужчин – 68%, среди женщин – 89%). У 8% пациентов были полипы желудка, у 18% – ЯБ с локализацией в желудке. Среди пациентов с ХГ без полипов, число женщин было статистически значимо больше, чем мужчин (p<0,05). Остальные пациенты (22%) не владели информацией о наличии у них инфекции НР.

В шведском исследовании было показано, что у пациентов с ЯБ риск РЖ увеличивается, особенно

среди женщин и пациентов моложе 50 лет [12]. Частота и относительный риск развития РЖ у пациентов с ЯБЖ и инфекцией НР были значительно выше, чем у пациентов с ЯБ ДПК, а ЯБЖ и РЖ связаны с атрофическим пангастритом [13,14]. Ряд авторов отмечает в желудочном канцерогенезе важнейшую роль онкопротеина CagA НР с эпигенетическим механизмом [15,16]. Именно CagA-позитивные штаммы НР инициируют более высокий уровень пролиферации эпителиоцитов. Когда скорость апоптоза не соответствует ускоренной пролиферативной активности эпителия, возникает дисбаланс между гибелью клеток и их размножением, что увеличивает возможность выживания клеток, несущих онкогенные мутации.

Фактором-синергистом в отношении риска ЯБЖ и РЖ является курение. У курильщиков ЯБ не только чаще возникает, но и труднее поддается лечению

[17]. У курящих пациентов с ЯБ, высокий уровень химических веществ приводит к окислительному стрессу и возникновению РЖ. Плюрализм негативного воздействия курения включает ингибирование восстановления ткани и снижение защитных механизмов СОЖ, стимулирует ангиогенез, способствует повышению концентрации соляной кислоты и снижению концентрации бикарбонатов. Комбинация курения и НР ассоциирована с высокой продукцией TNF α , IL-6, IL-1 β . Механизмы сочетанного эффекта ассоциированы с повреждением ДНК (TNF α), супрессией ДНК репарации, активацией STAT 1/3 и SHp2-RAS-ERK пролиферации кишечных эпителиоцитов (IL-6).

Заключение

Конвенционные факторы риска ЯБ, как мужской пол, увеличение возраста, курение табака и инфекция НР, в популяции Республики Хакасия, являются предикторами развития рака желудка. Мы поддерживаем точку зрения синергизма факторов, способствующих развитию ЯБЖ и РЖ. Комбинация этих факторов усиливает возможность трансформации и вероятности возникновения РЖ. С мужским полом связана интеграция и неблагоприятные комбинации нескольких факторов риска, их экспрессия

и длительность воздействия. Увеличение возраста также способствует накоплению мутаций (ошибок репликаций), увеличивая возможность деструктивных изменений клеток СОЖ. Элиминация инфекции НР до наступления необратимых изменений СОЖ, признанных фоновыми для развития РЖ, абстиненция курения и алкоголя, могут превентивно влиять на развития РЖ и фатальных осложнений при ЯБ, особенно у мужчин в возрасте 40 лет и в последующий период.

Литература | References

- Hansson L. E. Risk of stomach cancer in patients with peptic ulcer disease. *World J. Surg.* 2000, vol.24, pp.315–320.
- Ogura M., Yamaji Y., Hikiba Y. et al. Gastric cancer among peptic ulcer patients: retrospective, long-term follow-up. *Dig. Liver Dis.* 2006, vol.38, no.11, pp. 811–814.
- Molloy R.M., Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut.* 1997, vol.40, pp. 247–252.
- Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *H. pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014, vol.20(36), pp. 12781–12808.
- Mentis A., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2015; vol.9, no.20(S.1), pp.1–7.
- Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; vol.8, no.59(8), pp.1698–709.
- Eusebi L.H., Zagari R. M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014; vol.9, no.19 (S.1), pp.1–5.
- Рахманин Ю.А., Герман С.В. Распространенность и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. II. Трансмиссия инфекции из внешних источников (Обзор литературы). Гигиена и санитария. – 2015. – № 1. – С. 12–15.
Rahmanin Yu. A., German S. V. Rasprostranennost' i puti transmissii piloricheskoy helikobakternoj infekcii. II. Transmissiya infekcii iz vneshnih istochnikov (Obzor literatury). [The prevalence and transmission of pyloric Helicobacter pylori infection. II. Transmission of infection from external sources]. *Gigiena i sanitariya,* 2015, no.1, pp.12–15.
- Агеева Е.С., Штыгашева О. В. Пуликов А. С. Буторин Н. Н. Роль IL-1 и IL-8 в патоморфозе слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите. *Acta biomedica scientifica.* – 2011. – № 1–1 (77). – С. 16–20.
Ageeva E. S., Shtygashева O. V., Pulikov A. S., Butorin N. N. Rol' IL-1 i IL-8 v patomorfoze slizistoy obolochki zheludka pri Helicobacter pylori-associirovannom gastrite [The role of IL-1 and IL-8 in pathomorphosis of the mucous coat of stomach at the Helicobacter pylori-associated gastritis] *Acta biomedica scientifica;* 2011;1–1 (77):16–20.
- Аруин Л. И. Рак желудка. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2003. – № 3. – С. 36.
Aruin L. I. Rak zheludka [Gastric cancer] Ros. zhurnal gastroenterologogii. gepatologii i koloproktologii, 2003, no.3, pp. 36.
- Сеферов Б.Д., Соркин В.М., Кляритская И.Л. и др. Инфицированность *Helicobacter pylori* и заболеваемость раком желудка в различных этнических группах населения Крыма. *Крымский терапевтический журнал.* – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 99–105.
Seferov B. D., Sorkin V. M., Claritskaya I. L., et al. Infitsirovannost Helicobacter pylori i zabolevayemost rakom zheludka v razlichnykh etnicheskikh gruppakh naseleniya Kryma. [Helicobacter pylori infection and the incidence of gastric cancer in various ethnic groups of the Crimean population]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal,* 2008, T. 1, no.1, pp. 99–105.
- Hansson L.E., Nyren O., Hsing A. W., et al. *Helicobacter* in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med.* 1996; 335: 242–249.

13. Hwang J.J., Lee D.H., Lee A.R., Yet al. Characteristics of gastric cancer in peptic ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):4954–4960
14. Graham Y.D. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2014; vol. 20(18), pp.5191–5204.
15. Wu J., Xu S., Zhu Y. *Helicobacter pylori* CagA: a critical destroyer of the gastric epithelial barrier. *Dig. Dis. Sci.* 2013; vol.58 (7), pp. 1830–1837.
16. Zhu Y., Jiang Q., Lou X., et al. MicroRNAs up-regulated by CagA of *Helicobacter pylori* induce intestinal metaplasia of gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2012; vol.7(4): e35147.
17. Kayastha F., Madhu H., Vasavada A., Johar K. Andrographolide reduces proliferation and migration of lens epithelial cells by modulating PI3K. Akt pathway. *Experimental eye research*; 2014, vol. 28, pp.23–26.
18. Aberle N. S., Burd L., Zhao B. H., Ren J. Acetaldehyde-induced cardiac contractile dysfunction may be alleviated by vitamin B1 but not by vitamins B6 or B12. *Alcohol Alcohol.* 2004; 39(5):450–454.