

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-2-139-154

УДК 616.33-002.2-006.6

ПОКАЗАТЕЛИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*, АССОЦИИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

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

*Одной из ведущих и нерешенных проблем в медицине является рак желудка (РЖ). Риск появления РЖ у инфицированных *H. pylori* пациентов в 2–4 раза превышает показатели у неинфицированных больных. Роль клеток иммунной системы в трансформации хронического атрофического гастрита в РЖ бесспорна, при этом первыми клетками, реагирующими на чужеродный антиген, являются нейтрофильные гранулоциты (НГ). Целью нашей работы явилось изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов при *Helicobacter pylori*, ассоциированном раке желудка.*

Проведено обследование 50 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 50 больных раком желудка (РЖ). Контрольной группой служили 85 практически здоровых донора. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе “СЛ 3606” (Россия). Определяли следующие показатели: время выхода кривой на максимум интенсивности ХЛ, максимальное значение интенсивности ХЛ, площадь под кривой ХЛ. В качестве усилителя использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление ХЛ, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной к площади спонтанной ХЛ и обозначали индексом активации. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

У больных РЖ выявляется снижение максимальной интенсивности при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, что указывает на снижение

функциональной активности клеток при злокачественном заболевании. У больных РЖ регистрируется снижение времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, что свидетельствует о нарушении процесса активации нейтрофилов. У больных РЖ возрастает площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, выявляется большая наработка при респираторном взрыве активных форм кислорода при низкой активности самих клеток. Наиболее значимые изменения показателей хемилуминесцентной активности НГ выявлены при РЖ на III стадии, что вероятно, свидетельствует об истощении активности клеток иммунной системы и прогрессировании заболевания.

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.

Ключевые слова: хемилуминесцентная активность; нейтрофильные гранулоциты; хронический атрофический гастрит; *H. pylori*; рак желудка.

INDICATORS OF CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN HELICOBACTER PYLORI, ASSOCIATED STOMACH CANCER

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

One of the leading and unresolved problems in medicine is gastric cancer. The risk of developing RJ in *H. pylori*-infected patients is 2–4 times higher than in uninfected patients. The role of the cells of the immune system in the transformation of chronic atrophic gastritis in the Russian pancreas is undeniable, while the first cells that respond to a foreign antigen are neutrophilic granulocytes (NG). The aim of our work was to study the chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in *Helicobacter pylori*, associated gastric cancer.

A survey of 50 patients with chronic atrophic gastritis (CAH) and 50 patients with gastric cancer (RG) was performed. The control group consisted of 85 healthy donors. Evaluation of spontaneous and induced chemiluminescence (CL) was carried out for 90 minutes on a 36-channel chemiluminescent

analyzer "CL 3606" (Russia). The following indicators were determined: the time the curve reached the maximum CL intensity, the maximum value of the CL intensity, the area under the CL curve. As an amplifier used luminol. The respiratory burst inducer was the opsonized zymosan. The enhancement of CL induced by opsonized zymosan was evaluated by the ratio of the area induced to the area of spontaneous CL and indicated by the activation index. Statistical data processing was carried out using Statistica for Windows 8.0 application software packages. The critical level of significance in testing statistical hypotheses was taken to be $p < 0.05$.

In patients with pancreatic cancer, a decrease in the maximum intensity is revealed with spontaneous and induced CL of NG, which indicates a decrease in the functional activity of cells in malignant disease. In patients with pancreatic cancer, a decrease in the time to reach the maximum with spontaneous and induced CL of NG is recorded, which indicates a violation of the activation process of neutrophils. In patients with pancreatic cancer, the area under the curve increases with spontaneous and induced CL, a large operating time is revealed during a respiratory explosion of reactive oxygen species with low activity of the cells themselves. The most significant changes in the indicators of chemiluminescent activity of NG were detected in stage III pancreatic cancer, which probably indicates a depletion of the activity of immune system cells and the progression of the disease.

The project "Development and implementation of a software package for screening and early diagnosis of gastric cancer by indicators of the immune, prooxidant and antioxidant systems to reduce mortality and disability" was supported by the Krasnoyarsk Regional Science Fund.

Keywords: chemiluminescent activity; neutrophilic granulocytes; chronic atrophic gastritis; *H. pylori*; stomach cancer.

Одной из ведущих и нерешенных проблем в медицине является рак желудка (РЖ) [14, с. 33–37; 15, с. 211–217; 16, с. 74–94; 17, с. 719–731; 18, с. 299–304]. Более 800 000 новых случаев данного заболевания ежегодно регистрируется в мире, при этом по причинам смерти аденокарцинома желудка находится на втором месте среди всех онкологических заболеваний [1, с. 72–79; 2, с. 4–7; 3, с. 1617–1620; 12, с. 23–33; 23, с. 1445–1457]. В 1994 году Международным агентством по изучению рака *Helicobacter pylori* был признан канцерогеном первого порядка, риск появления РЖ у инфицированных *H. pylori* пациентов в 2–4 раза превышает показатели у неинфицированных больных. Связь *H. pylori* с возникнове-

нием РЖ опосредована через развитие *H. pylori* ассоциированного хронического атрофического гастрита [5, с. 3–7; 8, с. 32–35; 19, с. 676–682; 20, с. 1–8; 21, с. 253–260; 22, с. 5461–5473]. Роль клеток иммунной системы в трансформации хронического атрофического гастрита в РЖ бесспорна, при этом первыми клетками, реагирующими на чужеродный антиген, являются нейтрофильные гранулоциты [4, с. 22–27; 6, с. 357–361; 7, с. 425; 10, с. 102–106; 13, с. 1652–1658]. Целью нашей работы явилось изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов при *Helicobacter pylori*, ассоциированном раке желудка.

Материал и методы исследования

В статье приведены результаты комплексного лабораторного обследования 50 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) (24 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст составил $45,1 \pm 1,9$ лет) и 50 больных раком желудка (РЖ) (33 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст составил $50,3 \pm 2,9$ лет). Контрольной группой служили 85 практически здоровых донора без гастроэнтерологического анамнеза, и изменений СОЖ по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии (43 мужчины и 42 женщины), средний возраст $46,8 \pm 1,3$ лет. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Диагноз хронического атрофического гастрита устанавливался врачом гастроэнтерологом при фиброэзофагогастродуоденоскопии и морфологическом исследовании слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации. Во время эндоскопического исследования осуществлялась прицельная биопсия из антрального отдела, большой и малой кривизны тела желудка. Для качественной гистологической оценки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Диагностика рака желудка (РЖ) проводилась врачами онкологами в Красноярском краевом онкологическом диспансере на основании комплексного инструментального и морфологического обследования. В исследование были включены больные РЖ I, II, III стадий.

Объектом исследования была венозная кровь, которая бралась утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) и раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

У всех обследованных пациентов выявляли наличие *H. pylori* серологическим методом с помощью определения титра специфических антител к антигену CagA *H. pylori*. Титры антител к *H. pylori* от 30 EIU и более считали положительным результатом, менее 30 EIU - отрицательным результатом определения *H. pylori*.

Серологическая диагностика хронического атрофического гастрита тела желудка осуществлялась с помощью определения пепсиногенов в сыворотке крови. В сыворотке крови определялись пепсиноген-1, пепсиноген-2 с помощью иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» («Биохит», Финляндия). Диагноз выраженного атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка (ХАГ) ставили на основании уровня пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значения отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3. Показатели концентрации пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л со значением отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 – относили к слабо и средне выраженной атрофии тела желудка (ХГ). Окончательный диагноз верифицировался по результатам биопсии.

В качестве метода изучения активности нейтрофильных гранулоцитов использовался хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции АФК НГ. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе “CL 3606” (Россия). Определяли следующие показатели: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T_{max}), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I_{max}), площадь под кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной (Синд) к площади спонтанной (Сспонт) хемилюминесценции и обозначали индексом активации. По результатам проведенных исследований была сформирована база данных в пакете электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и

Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США) [9, с. 515; 11, с. 16–22]. Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентили (C_{25} – C_{75}). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Изучение хемилюминесцентной активности (ХА) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) позволит оценить особенности респираторного взрыва неспецифических фагоцитов в спонтанном и индуцированном состоянии при Н. рyлогі ассоциированных заболеваниях. Функциональная активность НГ напрямую зависит от ХА, чем выше ХА НГ, тем больше функциональная способность нейтрофилов.

При сравнении пациентов ХАГ с уровнем $PI < 25$ мкг/л и значением отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 менее 3, пациентов ХАГ с уровнем $PI 25 - 50$ мкг/л со значением отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 более 3 и группой больных раком желудка происходят следующие изменения. У больных РЖ выявляется снижение интенсивности свечения при спонтанной ХЛ по сравнению со всеми исследуемыми группами (таблица 1).

У больных раком желудка регистрировалось уменьшение времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ по сравнению с группой больных ХАГ с уровнем $PI 25-50$ мкг/л. В группе больных РЖ происходило повышение площади под кривой спонтанной ХЛ НГ по сравнению со всеми исследуемыми группами.

У больных РЖ происходило понижение интенсивности свечения при индуцированной ХЛ по сравнению с группами ХАГ ($PI < 25$ мкг/л и $25 - 50$ мкг/л).

Было зафиксировано уменьшение времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ у пациентов РЖ по сравнению с пациентами ХАГ с содержанием $PI 25-50$ мкг/л.

У больных РЖ индекс активации нейтрофильных гранулоцитов повышался по сравнению с больными ХАГ с $PI < 25$ мкг/л.

Таким образом, в группе больных хроническим атрофическим гастритом выявляется повышение интенсивности свечения спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, времени выхода на максимум, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, индекса активации НГ по сравнению с контрольной группой.

У больных ХАГ с уровнем пепсиногена I 25 - 50 мкг/л обнаруживается увеличение площади под кривой при спонтанной ХЛ, интенсивности свечения при индуцированной ХЛ и индекс активации нейтрофильных гранулоцитов по сравнению с контрольной группой.

У больных ХАГ с уровнем пепсиногена I < 25 мкг/л увеличены показатели интенсивности свечения, времени выхода на максимум, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ и индекс активации нейтрофильных гранулоцитов по сравнению с контрольной группой.

У больных раком желудка происходит уменьшение интенсивности свечения при спонтанной ХЛ НГ, повышение времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ и увеличение индекса активации НГ по сравнению с контрольной группой.

Были изучены показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных РЖ, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией, в зависимости от стадии заболевания. У всех больных РЖ отмечалось увеличение времени выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции, при этом показатель больных на III стадии превышал в 15 раз контрольное значение. Площадь под кривой спонтанной ХЛ увеличивалось при РЖ на всех стадиях.

Площадь под кривой индуцированной ХЛ возрастала у всех больных РЖ, при этом на I стадии – в 11 раз, на II – в 15 раз, на III – в 23 раза. Индекс активации, представленный отношением площади под кривой индуцированной ХЛ к площади под кривой спонтанной ХЛ, возрастал у всех больных РЖ. Наибольшее значение индекса активации выявлялось у больных РЖ на III стадии.

Таким образом, у больных раком желудка выявляется снижение максимальной интенсивности при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, по сравнению с показателями при хроническом атрофическом гастрите, что указывает на снижение хемилюминесцентной (функциональной) активности клеток при злокачественном заболевании. У больных РЖ регистрируется снижение времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ относительно показателей при ХАГ, что свидетельствует о нарушении процесса активации нейтрофилов при раке желудка. У больных РЖ возрастает площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ по сравнению с контрольной группой, то есть выявляется большая наработка при респираторном взрыве активных форм кислорода при низкой активности самих клеток. Наиболее значимые из-

менения показателей хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов выявлены при раке желудка на III стадии, что вероятно, свидетельствует об истощении активности клеток иммунной системы и прогрессировании заболевания.

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».

Таблица 1.

Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) с уровнем пепсиногена 1 PI 25-50 мкг/л и хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) с уровнем PI <25 мкг/л по сравнению с больными раком желудка (РЖ) (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Больные ХАГ PI 25-50 мкг/л (1)		Больные ХАГ PI <25 мкг/л (2)		Больные РЖ (3)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
I _{max} спонтанная (у.е.)	21634	4354-30326	22151,1	3456-41726	16687,3	11630-24159
					p _{1,3} =0,05; p _{2,3} <0,001	
T _{max} спонтанная (сек.)	1723	925-2893	1919	1029-2569	1395	1283-1836
					p _{1,3} =0,008	
S _{sqg} спонтанная (*10 ⁶)	2,9	1,2-4,5	3,1	1,09-4,9	5,0	3,39-7,4
					p _{1,3} <0,001; p _{2,3} =0,001	
I _{max} индуцированная (у.е.)	45628	23478-48576	55269	24967-71740	34803	16689-32635
					p _{1,3} =0,04; p _{2,3} =0,017	
T _{max} индуцированная (сек.)	1652	974-1893	1683	1001-2096	1394	1304-1505
					p _{1,3} =0,005	
S _{sqg} индуцированная (*10 ⁶ (*10 ⁶))	4,5	0,5-8,4	5	0,28-10,3	6	5,3-12,8
Индекс активации	2,43	1,3-3,5	1,86	1,4-2,49	2,69	1,37-3,1
					p _{2,3} <0,001	

Примечание:

p_{1,2} – статистически значимые различия между группой больных ХАГ с уровнем PI 25-50 мкг/л и группой больных ХАГ с уровнем PI<25 мкг/л.

p_{1,3} – статистически значимые различия между группой больных ХАГ с уровнем PI 25-50 мкг/л и группой больных РЖ.

p_{2,3} – статистически значимые различия между группой больных ХАГ с уровнем PI<25 мкг/л и группой больных РЖ.

Таблица 2.

Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных с *Helicobacter pylori*, ассоциированным раком желудка на I, II, III стадиях (РЖ) по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контроль, N=85 (1)		РЖ на I стадии (2)		РЖ на II стадии (3)		РЖ на III стадии (4)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
I _{max} спонтанная (у.е.)	19133	27134-3054	17831	13456-23467	16687,3	11630-24159	15327	11987-19876
T _{max} спонтанная (сек.)	969	615-1753	1123	1115-1765	1395	1283-1836	15895	1347-1976
S _{avg} спонтанная (*10 ⁶)	0,22	0,15-0,54	3,1	2,4-5,9	5,0	3,39-7,4	7,21	4,87-8,3
I _{max} индуцированная (у.е.)	34940	10488-41588	27347	20812-30507	29803	16689-32635	30123	27982-33654
T _{max} индуцированная (сек.)	1380,8	796-1586	1432	1410-1789	1394	1304-1505	1479	1356-1666
S _{avg} индуцированная (*10 ⁶)	0,4	0,15-0,95	4,5	3,9-5,1	6	5,3-12,8	9,3	8,1-9,5
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	2,5	2,1-3,3	2,69	1,37-3,1	3,01	2,9-3,4

Примечание:

p_{1-2} – статистически значимые различия между группой больных РЖ на I стадии и контрольной группой.

p_{1-3} – статистически значимые различия между группой больных РЖ на II стадии и контрольной группой.

p_{1-4} – статистически значимые различия между группой больных РЖ на III стадии и контрольной группой.

Список литературы

1. Бордин Д.С. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему / Д.С. Бордин, А.А. Машарова, С.Г. Хомерики // Сучасна Гастроентерологія. 2013. № 1 (69). С. 72–79.
2. Вернигородский С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп / С.В. Вернигородский // Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. №1(9). С. 4–7.
3. Волкова Н.Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор) / Н.Н. Волкова // Русский медицинский журнал. 2013. Т.21. №31. С. 1617–1620.

4. Денисов Н.Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2008. № 6. Т.18. С. 22–27.
5. Лазебник Л.Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, П.Л. Щербаков и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3–7.
6. Особенности прооксидантной и антиоксидантной системы у больных множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания / Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 3. С. 357–361.
7. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза / О.В. Смирнова, Н.М. Титова, В.Т. Манчук, Н.Г. Елманова. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 425.
8. Павлович И.М. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите / И.М. Павлович, А.В. Гордиенко, С.С. Бацков и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. № 2. С. 32–35.
9. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни / Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 515.
10. Скворцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В / В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова // Поликлиника. 2012. №1.1 С. 102–106.
11. Смирнова О.В. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолейкозом / О.В. Смирнова, В.Т. Манчук, А.А. Савченко // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 16–22.
12. Степанов Ю.М. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом / Ю.М. Степанов, Е.В. Симонова // Гастроэнтерология. 2013. №4(50). С. 23–33.
13. Adamu M.A. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow up of a population based cohort study / M.A. Adamu, M.N. Weck, D. Rothenbacher, et.al. // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 128. P. 1652–1658.
14. Alakkari A. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases / A. Alakkari, A. Zullo, H.J. O'Connor // *Helicobacter*. 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 33–37.

15. Correa P. Gastric cancer: overview / P. Correa // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 42. №2. P. 211–217.
16. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / *Endoscopy*. 2012. № 44(1). P. 74–94.
17. Graham D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits / D.Y. Graham // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. N 4. P. 719–731.
18. Hunt R.H. Helicobacter Pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud et al. // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2011. Vol. 20. N 3. P. 299–304.
19. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention / *Gut*. 2013. №62(5). P. 676–682.
20. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P. et al. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2012. Vol. 17. Suppl. 1. P. 1–8.
21. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis / *Digestion*. 2011. №83(4). P. 253–260.
22. Watari J. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development / J. Watari, N. Chen, P.S. Amenta, et al. // *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20(18). P. 5461–5473.
23. Yoshida T. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer / T. Yoshida [et al.] // *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 134. №6. P. 1445–1457.

References

1. Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Khronicheskiy gastrit: sovremennyy vzglyad na staruyu problem [Chronic gastritis: a modern view of an old problem]. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2013. №1(69). P. 72–79.
2. Vernigorodskiy S.V. Osobennosti strukturnykh izmeneniy slizistoy obolochki zheludka pri khronicheskom gastrite u lits raznykh vozrastnykh grupp [Features of structural changes in the gastric mucosa in chronic gastritis in individuals of different age groups]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* [Clinical and experimental morphology]. 2014. №1(9). P. 4–7.

3. Volkova N.N. Faktory riska razvitiya khronicheskogo atroficheskogo gastrita (literaturnyy obzor) [Risk factors for the development of chronic atrophic gastritis (literature review)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2013. V.21. №31. P. 1617–1620.
4. Denisov N.L., Ivashkin V.T., Lobzin Yu.V. Khronicheskiy gastrit s pozitsiy vzaimodeystviya immunnogo, infektsionnogo i morfolgicheskogo faktorov [Chronic gastritis from the perspective of the interaction of immune, infectious and morphological factors]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]. 2008. № 6. V.18. P. 22–27.
5. Lazebnik L.B., Vasil'ev Yu.V., Shcherbakov P.L. i dr. Helicobacter pylori: rasprostranennost', diagnostika, lechenie [Helicobacter pylori: prevalence, diagnosis, treatment]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2010. № 2. P. 3–7.
6. Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. Osobennosti prooksidantnoy i antioksidantnoy sistemy u bol'nykh mnozhestvennoy mielomoy v zavisimosti ot stadii zabolevaniya [Features of the prooxidant and antioxidant systems in patients with multiple myeloma, depending on the stage of the disease]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2014. V. 157. № 3. P. 357–361.
7. Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Elmanova N.G. Osobennosti tsitokinovoy regulyatsii u bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoy razlichnogo geneza [Features of cytokine regulation in patients with obstructive jaundice of various origins]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 4. P. 425.
8. Pavlovich I.M., Gordienko A.V., Batskov S.S. i dr. Vliyanie Helicobacter pylori na morfolgicheskoe sostoyanie slizistoy obolochki zheludka pri khronicheskom gastrite [The effect of Helicobacter pylori on the morphological state of the gastric mucosa in chronic gastritis]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no - psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Biomedical and socio-psychological safety problems in emergency situations]. 2013. № 2. P. 32–35.
9. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. Rol' nespetsificheskogo immuniteta pri progressirovaniy mielomnoy bolezni [The role of nonspecific immunity in the progression of myeloma]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014. № 2. P. 515.
10. Skvortsov V.V., Skvortsova E.M. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya antral'nogo gastrita tipa V [Actual issues of diagnosis and treatment of antral gastritis type B]. *Poliklinika* [Clinic]. 2012. №1.1. P. 102–106.

11. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i kharakteristika immunopatogeneza bol'nykh khronicheskim mielolejkozom [Features of clinical manifestations and immunopathogenesis characteristics of patients with chronic myelogenous leukemia]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* [Siberian Oncology Journal]. 2007. № 3. P. 16–22.
12. Stepanov Yu.M., Simonova E.V. Povyshenie informativnosti endoskopicheskoy diagnostiki predrakovykh izmeneniy i raka zheludka u bol'nykh s atroficheskim gastritom [Increasing the information content of endoscopic diagnosis of precancerous changes and gastric cancer in patients with atrophic gastritis]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. 2013. №4(50). P. 23–33.
13. 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. Vol. 128. P. 1652–1658.
14. Alakkari A., Zullo A., O'Connor H.J. Helicobacter pylori and Nonmalignant Diseases. *Helicobacter*. 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 33–37.
15. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 42. №2. P. 211–217.
16. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012. № 44(1). P. 74–94.
17. Graham D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. N4. P. 719–731.
18. Hunt R.H., Xiao S.D., Megraud F. et al. Helicobacter Pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2011. Vol. 20. N3. P. 299–304.
19. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013. №62(5). P. 676–682.
20. Tonkic A.M., Tonkic P., Lehours et. al. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2012. Vol.17. Suppl.1. P. 1–8.
21. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011. №83(4). P. 253–260.
22. Watari J., Chen N., Amenta P.S. et.al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol.20(18). P. 5461–5473.

23. 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. Vol.134. №6. P. 1445–1457.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, зав. лабораторией клинической патофизиологии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

ovsmirnova71@mail.ru

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Сняков Александр Александрович, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Москаленко Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный

*центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
olga_olgaol@mail.ru*

Елманова Нина Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии
*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация*

Овчаренко Елизавета Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии
*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. П. Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация*

Каспарова Ирина Эдуардовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии
*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Smirnova Olga Valentinovna, MD, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North
*Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
ovsmirnova71@mail.ru*

Tsukanov Vladislav Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. clinical department of pathology of the digestive system in adults and children of the Research Institute of Medical Problems of the North *Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»*
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Sinyakov Alexander Alexandrovich, Ph.D. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North
Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Moskalenko Olga Leonidovna, senior researcher, candidate of biological sciences
Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
olga_olgaol@mail.ru

Elmanova Nina Georgievna, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North
Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Ovcharenko Elizaveta Sergeevna, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North
Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Kasparova Irina Eduardovna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North
Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North»
3g, Partizan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation